VFEND
VORICONAZOL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

VENTA BAJO RECETA PROFESIONAL INDUSTRIA ITALIANA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Voriconazol	200 mg
Lactosa monohidrato	250 mg
Almidón pregelatinizado (Maíz)	84 mg
Croscarmelosa sódica	30 mg
Povidona	30 mg
Estearato de magnesio	6 mg
Opadry blanco	15 mg

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VFEND, voriconazol, es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro con las siguientes indicaciones:

Tratamiento de aspergilosis invasiva

VFEND está indicado en adultos y pacientes pediátricos (de 2 años de edad y mayores) para el tratamiento de la aspergilosis invasiva (AI). En ensayos clínicos, la mayoría de los aislamientos recuperados fueron *Aspergillus fumigatus*. Hubo un pequeño número de casos de enfermedad comprobada por cultivo debido a especies de *Aspergillus* distintas de *A. fumigatus* (ver Estudios clínicos y Microbiología).

Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones profundas de la piel por *Candida*

VFEND está indicado en adultos y pacientes pediátricos (de 2 años de edad y mayores) para el tratamiento de la candidemia en pacientes no neutropénicos y las siguientes infecciones por *Candida*: infecciones diseminadas en la piel e infecciones en el abdomen, los riñones, la pared de la vejiga y en las heridas (ver Estudios clínicos y Microbiología).

Scedosporium spp. y Fusarium spp

VFEND está indicado para el tratamiento de infecciones fúngicas graves causadas por *Scedosporium apiospermum* (forma asexual de *Pseudallescheria boydii*) y *Fusarium spp*. incluyendo *Fusarium solani*, en adultos y pacientes pediátricos (2 años de edad y mayores) intolerantes o refractarios a otras terapias (ver Estudios clínicos y Microbiología).

Tratamiento de candidiasis esofágica

VFEND está indicado en adultos y pacientes pediátricos (de 2 años de edad y mayores) para el tratamiento de la candidiasis esofágica (CE) en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores (ver Estudios clínicos y Microbiología).

Uso

Las muestras para el cultivo de hongos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluida la histopatología) deben obtenerse antes de la terapia, para aislar e identificar los organismos causales. La terapia puede instituirse antes de que se conozcan los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio. Sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antimicótica debe ajustarse en consecuencia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Código ATC: J02A C03.
Antimicóticos de uso sistémico, derivados triazólicos.

Mecanismo de acción

El voriconazol es un medicamento antifúngico (ver Microbiología).

Propiedades Farmacodinámicas

Relación exposición-respuesta para eficacia y seguridad

En 10 ensayos clínicos (N=1121), los valores medios para las concentraciones plasmáticas medias y máximas de voriconazol en pacientes individuales en estos estudios fue de 2,51 mcg/mL (rango intercuartil 1,21 a 4,44 mcg/mL) y 3,79 mcg/mL (rango intercuartil 2,06 a 6,31 mg/mL), respectivamente. Un análisis farmacocinético-farmacodinámico de los datos de pacientes de 6 de estos 10 ensayos clínicos (N=280) no pudo detectar una asociación positiva entre la concentración media, máxima o mínima de voriconazol en plasma y la eficacia. Sin embargo, los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de los datos de los 10 ensayos clínicos identificaron asociaciones positivas entre las concentraciones plasmáticas de voriconazol y la tasa de anomalías en las pruebas de función hepática y trastornos visuales (ver Reacciones adversas).

Electrofisiología cardíaca

Se realizó un estudio cruzado, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar el efecto sobre el intervalo QT de sujetos sanos de ambos sexos con tres dosis orales únicas de voriconazol y ketoconazol. Se obtuvieron ECG en serie y muestras de plasma a intervalos específicos durante un período de observación de 24 horas después de la dosis. Los aumentos máximos medios ajustados con placebo en QTc desde el inicio después de 800, 1200 y 1600 mg de voriconazol y después de 800 mg de ketoconazol fueron <10 mseg. Las mujeres exhibieron un mayor aumento en QTc que los hombres, aunque todos los cambios medios fueron <10 ms. No se encontró que la edad afectara la magnitud del aumento de QTc. Ningún sujeto en ningún grupo tuvo un aumento en el QTc de ≥60 ms desde el inicio. Ningún sujeto experimentó un intervalo que excediera el umbral potencialmente clínicamente relevante de 500 mseg. Sin embargo, se desconoce el efecto sobre el intervalo QT del voriconazol combinado con medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT (ver Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas).

Farmacocinética

La farmacocinética de voriconazol se ha caracterizado en sujetos sanos, pacientes y poblaciones especiales.

La farmacocinética de voriconazol no es lineal debido a la saturación de su metabolismo. La variabilidad interindividuo de la farmacocinética del voriconazol es alta. Se observa un aumento mayor al aumento proporcional en la exposición cuando se aumenta la dosis. Se estima que, en promedio, aumentar la dosis oral de 200 mg cada 12 horas a 300 mg cada 12 horas conduce a un aumento aproximadamente 2,5 veces de la exposición (ABC_t); de manera similar, aumentar la dosis intravenosa de 3 mg/kg cada 12 horas a 4 mg/kg cada 12 horas produce un aumento de la exposición de aproximadamente 2,5 veces (Tabla 1).

Tabla 1. Media geométrica (% CV) de los parámetros farmacocinéticos del voriconazol en plasma en adultos que reciben diferentes regímenes de dosificación

	6 mg/kg IV (dosis de carga)	3 mg/kg IV cada 12 horas	4 mg/kg IV cada 12 horas	400 mg x vía oral (dosis de carga)	200 mg x vía oral cada 12 horas	300 mg x vía oral cada 12 horas
N	35	23	40	17	48	16
ABC_{12} (mcg·h/mL)	13,9 (32)	13,7 (53)	33,9 (54)	9,31 (38)	12,4 (78)	34,0 (53)
$C_{máx}$ (mcg/mL)	3,13 (20)	3,03 (25)	4,77 (36)	2,30 (19)	2,31 (48)	4,74 (35)
C_{min} (mcg/mL)	--	0,46 (97)	1,73 (74)	--	0,46 (120)	1,63 (79)

Nota: Los parámetros se estimaron con base en el análisis no compartimental de 5 estudios farmacocinéticos.

ABC_{12} = área bajo la curva durante un intervalo de dosificación de 12 horas, $C_{máx}$ = concentración plasmática máxima, C_{min} = concentración plasmática mínima. CV = coeficiente de variación

Cuando el régimen de dosis de carga intravenosa recomendado se administra a sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas cercanas al estado estacionario se alcanzan dentro de las primeras 24 horas de dosificación (por ejemplo, 6 mg/kg IV cada 12 horas en el día 1 seguido de 3 mg/kg IV cada 12 horas). Sin la dosis de carga, la acumulación ocurre durante la dosificación múltiple dos veces al día con concentraciones plasmáticas de voriconazol en estado estacionario que se alcanzan para el día 6 en la mayoría de los sujetos.

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas de voriconazol son similares después de la administración por vía intravenosa y oral. Según un análisis farmacocinético poblacional de datos agrupados en sujetos sanos (N=207), se estima que la biodisponibilidad oral de voriconazol es del 96% (CV 13%). La bioequivalencia se estableció entre el comprimido de 200 mg y la suspensión oral de 40 mg/mL cuando se administró como una dosis de carga de 400 mg cada 12 horas, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 12 horas.

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) se alcanzan 1 a 2 horas después de la dosificación. Cuando se administran dosis múltiples de voriconazol con comidas ricas en grasas, la $C_{máx}$ y el ABC_t promedio se reducen en un 34% y 24%, respectivamente cuando se administran en forma de comprimidos y en un 58% y 37% respectivamente cuando se administran como suspensión oral (ver Posología y Modo de Administración).

En sujetos sanos, la absorción de voriconazol no se ve afectada por la administración conjunta de ranitidina, cimetidina u omeprazol por vía oral, medicamentos que se sabe que aumentan el pH gástrico.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario para el voriconazol se estima en 4,6 l/kg, lo que sugiere una amplia distribución en los tejidos. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es del 58% y se demostró que es independiente de las concentraciones plasmáticas logradas después de dosis orales únicas y múltiples de 200 mg o 300 mg (rango aproximado: 0,9-15 µg/mL). Los diversos grados de insuficiencia hepática y renal no afectan la unión a proteínas del voriconazol.

Eliminación

Metabolismo

Los estudios *in vitro* mostraron que el voriconazol es metabolizado por las enzimas hepáticas humanas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4 (ver Interacciones Medicamentosas).

Los estudios *in vivo* indicaron que CYP2C19 está significativamente involucrado en el metabolismo de voriconazol. Esta enzima exhibe polimorfismo genético (ver Farmacogenómica).

El principal metabolito del voriconazol es el N-óxido, que representa el 72% de los metabolitos radiomarcados circulantes en plasma. Dado que este metabolito tiene una actividad antifúngica mínima, no contribuye a la eficacia general del voriconazol.

Excreción

El voriconazol se elimina a través del metabolismo hepático con menos del 2% de la dosis excretada sin cambios en la orina. Después de la administración de una dosis radiomarcada única de voriconazol oral o IV, precedida por dosis múltiples orales o IV, aproximadamente del 80% al 83% de la radioactividad se recupera en la orina. La mayoría (> 94%) de la radiactividad total se excreta en las primeras 96 horas después de la dosificación oral e intravenosa.

Como resultado de la farmacocinética no lineal, la vida media terminal de voriconazol depende de la dosis y, por lo tanto, no es útil para predecir la acumulación o eliminación de voriconazol.

Poblaciones Específicas

Pacientes Masculinos y Femeninos

En un estudio con dosis orales múltiples, la $C_{máx}$ media y el ABC_t para mujeres jóvenes sanas fueron 83% y 113% más altas, respectivamente, que en hombres jóvenes sanos (18-45 años), después de la administración del comprimido. En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas en la media de $C_{máx}$ y ABC entre varones de edad avanzada sanos y mujeres de edad avanzada sanas (> 65 años). En un estudio similar, después de la dosificación con la suspensión oral, el ABC promedio para mujeres jóvenes sanas fue 45% más alto que en hombres jóvenes sanos, mientras que la $C_{máx}$ media fue comparable entre géneros. Las concentraciones mínimas de voriconazol (C_{min}) en estado estacionario observadas en las mujeres fueron 100% y 91% más altas que en los hombres que recibieron el comprimido y la suspensión oral, respectivamente.

En el programa clínico, no se realizó un ajuste de dosis por sexo. El perfil de seguridad y las concentraciones plasmáticas observadas en hombres y mujeres fueron similares. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis según el género.

Pacientes de edad avanzada

En un estudio con dosis múltiples orales, la $C_{máx}$ y el ABC_t promedio en varones ancianos sanos (≥65 años) fueron 61% y 86% más altos, respectivamente, que en varones jóvenes (18-45 años). No se observaron diferencias significativas en la $C_{máx}$ media y ABC_t and entre mujeres de edad avanzada sanas (≥65 años) y mujeres jóvenes sanas (18-45 años).
En el programa clínico, no se realizó un ajuste de dosis en función de la edad. Un análisis de los datos farmacocinéticos obtenidos de 552 pacientes en 10 ensayos clínicos de voriconazol mostró que las concentraciones plasmáticas medias de voriconazol en los pacientes de edad avanzada (>65 años) fueron aproximadamente 80% a 90% más altas que en los pacientes más jóvenes (≤65 años) después de la administración intravenosa u oral. Sin embargo, el perfil de seguridad de voriconazol en sujetos jóvenes y de edad avanzada fue similar y, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis para los pacientes de edad avanzada (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Pacientes pediátricos
La dosis recomendada en pacientes pediátricos se basaron en un análisis farmacocinético poblacional de datos obtenidos de 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a menos de 12 años de edad y 26 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 12 a menos de 17 años de edad.
Una comparación de los datos farmacocinéticos de la población pediátrica y adulta indicó que la exposición total predicha (ABC_{12}) en pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años de edad después de la administración de una dosis de carga intravenosa de 9 mg/kg fue comparable a la de los adultos después de una dosis de 6 mg/kg dosis de carga intravenosa. Las exposiciones totales pronosticadas en pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años de edad después de dosis de mantenimiento intravenoso de 4 y 8 mg/kg dos veces al día fueron comparables a las de los adultos después de 3 y 4 mg/kg IV dos veces al día, respectivamente.
La exposición total prevista en pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años de edad después de una dosis de mantenimiento oral de 9 mg/kg (máximo de 350 mg) dos veces al día fue comparable a la de los adultos después de 200 mg orales dos veces al día. Una dosis intravenosa de 8 mg/kg proporcionará una exposición al voriconazol aproximadamente 2 veces mayor que una dosis oral de 9 mg/kg en pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años de edad.
La exposición a voriconazol en la mayoría de los pacientes pediátricos de 12 a menos de 17 años de edad fue comparable a la de los adultos que recibieron los mismos regímenes de dosificación. Sin embargo, se observó una menor exposición al voriconazol en algunos pacientes pediátricos de 12 a menos de 17 años de edad con bajo peso corporal en comparación con los adultos (ver Posología y Modo de Administración)
Se recogieron muestras limitadas de voriconazol en plasma en pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad con AI o candidiasis invasiva, incluida la candidemia, y la CE en dos estudios clínicos prospectivos, abiertos, no comparativos y multicéntricos. En once pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años de edad y de 12 a 14 años de edad, con un peso corporal de menos de 50 kg, que recibieron 9 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas como dosis de carga el primer día de tratamiento, seguido de 8 mg/kg cada 12 horas como una dosis de mantenimiento intravenosa, o 9 mg/kg cada 12 horas como una dosis de mantenimiento oral, la concentración mínima promedio de voriconazol fue de 3,6 mcg/mL (rango 0,3 a 10,7 mcg/mL). En cuatro pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años de edad y de 12 a 14 años de edad, con un peso corporal de menos de 50 kg, que recibieron 4 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas, la concentración mínima promedio de voriconazol fue de 0,9 mcg/mL (rango 0,3 a 1,6 mcg/mL) (ver Estudios Clínicos).

Pacientes con insuficiencia hepática
Después de una dosis oral única (200 mg) de voriconazol en 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) y 4 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), la exposición sistémica media (ABC) fue 3,2 veces mayor que en controles de igual edad y peso con función hepática normal. No hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas máximas medias ($C_{máx}$) entre los grupos. Cuando solo los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) se compararon con los controles, todavía hubo un aumento de 2,3 veces en el ABC medio en el grupo con insuficiencia hepática en comparación con los controles.
En un estudio de dosis múltiples orales, el ABC_t fue similar en 6 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que recibieron una dosis de mantenimiento más baja de 100 mg dos veces al día en comparación con 6 sujetos con función hepática normal que recibieron el estándar 200 mg dos veces al día dosis de mantenimiento. Las concentraciones plasmáticas máximas medias ($C_{máx}$) fueron un 20% más bajas en el grupo con insuficiencia hepática. No hay datos farmacocinéticos disponibles para pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh Clase C) (ver Posología y Modo de Administración).

Pacientes con Insuficiencia renal

En un estudio con una dosis oral única (200 mg) en 24 sujetos con función renal normal e insuficiencia renal leve a grave, la exposición sistémica (ABC) y la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) del voriconazol, no se vieron significativamente afectadas por la insuficiencia renal. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis oral en pacientes con insuficiencia renal leve a grave.
En un estudio de dosis múltiples de voriconazol IV (6 mg/kg IV dosis de carga x 2, luego 3 mg/kg IV x 5,5 días) en 7 pacientes con disfunción renal moderada (clearance de creatinina 30-50 mL/min), la exposición sistémica (ABC) y las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) no fueron significativamente diferentes de las de los 6 sujetos con función renal normal.
Un estudio farmacocinético en sujetos con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis mostró que voriconazol se dializa con un clearance de 121 mL/min. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas no elimina una cantidad suficiente de voriconazol para justificar un ajuste de la dosis (ver Posología y Modo de Administración).

Pacientes en riesgo de aspergilosis
La farmacocinética del voriconazol observada en pacientes con riesgo de aspergilosis (principalmente pacientes con neoplasias malignas de tejido linfático o hematopoyético) fueron similares a los sujetos sanos.

Estudios de Interacciones Medicamentosas
Efecto de otros medicamentos sobre el voriconazol
El voriconazol es metabolizado por las enzimas hepáticas humanas del citocromo P450 CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Los resultados de los estudios de metabolismo *in vitro* indican que la afinidad de voriconazol es más alta para CYP2C19, seguida de CYP2C9, y es apreciablemente menor para CYP3A4. Los inhibidores o inductores de estas tres enzimas pueden aumentar o disminuir la exposición sistémica a voriconazol (concentraciones plasmáticas), respectivamente.

La exposición sistémica al voriconazol se reduce significativamente mediante la administración concomitante de los siguientes agentes y su uso está contraindicado:

Rifampicina (potente inductor de CYP450)
La rifampicina (600 mg una vez al día) disminuyó la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario del voriconazol (200 mg cada 12 horas x 7 días) en un promedio de 93% y 96%, respectivamente, en sujetos sanos. Duplicar la dosis de voriconazol a 400 mg cada 12 horas no restablece la exposición adecuada al voriconazol durante la administración conjunta con rifampicina (ver Contraindicaciones).

Ritonavir (inductor potente de CYP450 e inhibidor y sustrato de CYP3A4)
Se investigó el efecto de la administración conjunta del voriconazol y ritonavir (400 mg y 100 mg) en dos estudios separados. Las dosis altas de ritonavir (400 mg cada 12 horas durante 9 días) disminuyeron la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario del voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante 8 días) en un promedio de 66 % y 82%, respectivamente, en sujetos sanos. Las dosis bajas de ritonavir (100 mg cada 12 horas durante 9 días) disminuyeron la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario del voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante 8 días) en un promedio de 24 % y 39%, respectivamente, en sujetos sanos. Aunque la administración oral repetida de voriconazol no tuvo un efecto significativo sobre la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario sobre dosis altas de ritonavir en sujetos sanos, la $C_{máx}$ y ABC_t en estado estacionario de dosis bajas de ritonavir disminuyeron ligeramente en un 24% y 14% respectivamente, cuando fue administrado concomitantemente con voriconazol oral en sujetos sanos (ver Contraindicaciones).

Hierba de San Juan (inductor de CYP450 e inductor de P-gp)
En un estudio independiente publicado en voluntarios sanos que recibieron múltiples dosis orales de hierba de San Juan (300 mg de extracto LI 160 tres veces al día durante 15 días) seguido de una sola dosis oral de 400 mg de voriconazol, se observó una disminución del 59% en la media de voriconazol $ABC_{0-\infty}$. Por el contrario, la administración conjunta de dosis orales únicas de hierba de San Juan y voriconazol no tuvo un efecto apreciable sobre el voriconazol $ABC_{0-\infty}$. El uso a largo plazo de la hierba de San Juan podría reducir la exposición al voriconazol (ver Contraindicaciones).

Interacciones medicamentosas significativas que pueden requerir un ajuste de la dosis de voriconazol o un control frecuente de las reacciones adversas/toxicidad relacionadas con el voriconazol:

Fluconazol (inhibidor CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)
La administración concurrente de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol oral (400 mg el día 1, luego 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 6 sujetos varones sanos resultó en un aumento en la $C_{máx}$ y el ABC_t de voriconazol en un promedio de 57% (IC 90%: 20%, 107%) y 79% (IC 90%: 40%, 128 %), respectivamente. En un estudio clínico de seguimiento en el que participaron 8 sujetos varones sanos, la reducción de la dosis y/o frecuencia de voriconazol y fluconazol no eliminó ni disminuyó este efecto (ver Interacciones Medicamentosas)

Letermovir (Inductor CYP2C9/2C19)
La coadministración de letermovir oral con voriconazol oral disminuyó la $C_{máx}$ y el ABC_{0-12} en el estado estacionario de voriconazol en un promedio de 39% y 44%, respectivamente (ver interacciones Medicamentosas).

Interacciones farmacocinéticas menores o no significativas que no requieren ajuste de dosis:

Cimetidina (inhibidor inespecífico del CYP450 y aumenta el pH gástrico)
La cimetidina (400 mg cada 12 horas x 8 días) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC_t del voriconazol en estado estacionario en un promedio de 18% (IC 90%: 6%, 32%) y 23% (IC 90%: 13%, 33%), respectivamente, después de dosis orales de 200 mg cada 12 horas x 7 días a sujetos sanos.

Ranitidina (aumenta el pH gástrico)
La ranitidina (150 mg cada 12 horas) no tuvo un efecto significativo sobre la $C_{máx}$ y el ABC_t de voriconazol después de dosis orales de 200 mg cada 12 horas x 7 días en sujetos sanos.

Antibióticos macrólidos
La administración concomitante de eritromicina (inhibidor de CYP3A4; 1 g cada 12 horas durante 7 días) o azitromicina (500 mg cada 24 horas durante 3 días) con voriconazol 200 mg cada 12 horas durante 14 días no tuvo un efecto significativo sobre la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario del voriconazol en sujetos sanos. Se desconocen los efectos del voriconazol sobre la farmacocinética de la eritromicina o la azitromicina.

<u>Efectos de voriconazol sobre otros medicamentos</u>
Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos muestran que voriconazol inhibe la actividad metabólica de las enzimas citocromo P450 CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. En estos estudios, la potencia de inhibición de voriconazol para la actividad metabólica del CYP3A4 fue significativamente menor que la de otros dos azoles, ketoconazol e itraconazol. Los estudios *in vitro* también muestran que el metabolito principal de voriconazol, el N-óxido de voriconazol, inhibe la actividad metabólica de CYP2C9 y CYP3A4 en mayor medida que la de CYP2C19. Por lo tanto, existe la posibilidad de que el voriconazol y su metabolito principal aumenten la exposición sistémica (concentraciones plasmáticas) de otros medicamentos metabolizados por estas enzimas CYP450.

La exposición sistémica del siguiente medicamento aumenta significativamente por la administración conjunta del voriconazol y su uso está contraindicado:

Sirolimus (sustrato de CYP3A4)
La administración de dosis repetidas de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante 8 días) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de sirolimus (dosis única de 2 mg) un promedio de 7 veces (IC 90%: 5,7-7,5) y 11 veces (IC 90%: 9,9 -12,6), respectivamente, en sujetos varones sanos (ver Contraindicaciones).

La administración conjunta de voriconazol con los siguientes medicamentos da como resultado una mayor exposición a dichos medicamentos. Por lo tanto, se necesita un control cuidadoso y/o ajuste de dosis de estos medicamentos:

Alfentanilo (sustrato de CYP3A4)
La administración de dosis múltiples de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas el día 1, 200 mg cada 12 horas el día 2) con una dosis intravenosa única de 20 mcg/kg de alfentanilo con naloxona concomitante dio como resultado un aumento de 6

veces el $ABC_{0-\infty}$ medio del alfentanilo y una prolongación de 4 veces la vida media de eliminación del alfentanilo, en comparación a cuando se administró alfentanilo solo (ver Interacciones Medicamentosas).

Fentanilo (sustrato CYP3A4)
En un estudio independiente publicado, el uso concomitante de voriconazol (400 mg cada 12 horas el día 1, luego 200 mg cada 12 horas el día 2) con una dosis intravenosa única de fentanilo (5 µg/kg) dio como resultado un aumento en el $ABC_{0-\infty}$ medio del fentanilo en 1,4 veces (rango de 0,81 a 2,04 veces) (ver Interacciones Medicamentosas).

Oxicodona (sustrato CYP3A4)
En un estudio independiente publicado, la coadministración de dosis múltiples de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas, el día 1 seguido de cinco dosis de 200 mg cada 12 horas en los días 2 a 4) con 10 mg de oxicodona oral en el día 3 dio como resultado un aumento en la $C_{máx}$ y $ABC_{0-\infty}$ media de oxicodona en 1,7 veces (rango de 1,4 a 2,2 veces) y 3,6 veces (rango de 2,7 a 5,6 veces), respectivamente. La vida media de eliminación de oxicodona también se incrementó en 2 veces (rango de 1,4 a 2,5 veces) (ver Interacciones Medicamentosas).

Ciclosporina (sustrato de CYP3A4)
En pacientes con trasplante renal estable que reciben terapia crónica con ciclosporina, la administración concomitante de voriconazol oral (200 mg cada 12 horas durante 8 días) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC_t de la ciclosporina un promedio de 1,1 veces (IC 90%: 0,9 - 1,41) y 1,7 veces (IC 90%: 1,5 – 2,0), respectivamente, en comparación a cuando se administró ciclosporina sin voriconazol (ver Interacciones Medicamentosas).

Metadona (sustrato CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9)
La administración de dosis repetidas de voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante 4 días) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC_t de la (R)-metadona farmacológicamente activa en un 31% (IC del 90%: 22%, 40%) y 47% (IC del 90%: 38%, 57%), respectivamente, en sujetos que reciben una dosis de mantenimiento con metadona (30-100 mg cada 24 horas). La $C_{máx}$ y el ABC de la (S)-metadona aumentaron en un 65% (IC 90%: 53%, 79%) y 103% (IC 90%: 85%, 124%), respectivamente (ver Interacciones Medicamentosas).

Tacrolimus (sustrato de CYP3A4)
Dosis orales repetidas del voriconazol (400 mg cada 12 horas x 1 día, luego 200 mg cada 12 horas x 6 días) aumentó la $C_{máx}$ y ABC_t del tacrolimus (dosis única de 0,1 mg/ kg) en sujetos sanos en un promedio de 2 veces (IC 90%: 1,9-2,5) y 3 veces (IC 90%: 2,7; 3,8), respectivamente (ver Interacciones Medicamentosas).

Warfarina (sustrato de CYP2C9)
La administración de voriconazol (300 mg cada 12 horas x 12 días) con warfarina (dosis única de 30 mg) aumentó significativamente el tiempo máximo de protrombina en aproximadamente 2 veces con respecto al placebo en sujetos sanos (ver Interacciones Medicamentosas).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE; sustratos del CYP2C9)
En dos estudios independientes publicados, se administraron dosis únicas de ibuprofeno (400 mg) y diclofenac (50 mg) con la última dosis de voriconazol (400 mg cada 12 horas al día 1, seguido de 200 mg cada 12 horas el día 2). El voriconazol aumentó la $C_{máx}$ media y el ABC del isómero farmacológicamente activo, S(+)-ibuprofeno en un 20% y 100%, respectivamente. El voriconazol aumentó la $C_{máx}$ media y el ABC del diclofenac en un 114% y 78%, respectivamente (ver Interacciones Medicamentosas).

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas cuando se administró voriconazol con los siguientes medicamentos. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos:

Prednisolona (sustrato de CYP3A4)
El voriconazol (200 mg cada 12 horas x 30 días) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC de la prednisolona (dosis única de 60 mg) en un promedio de 11% y 34%, respectivamente, en sujetos sanos (ver Advertencias y Precauciones).

Digoxina (transporte mediado por la glicoproteína P)
El voriconazol (200 mg cada 12 horas x 12 días) no tuvo un efecto significativo sobre la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario de la digoxina (0,25 mg una vez al día durante 10 días) en sujetos sanos.

Ácido micofenólico (sustrato UDP-glucuronil transferasa)
El voriconazol (200 mg cada 12 horas x 5 días) no tuvo un efecto significativo sobre la $C_{máx}$ y el ABC_t del ácido micofenólico y su metabolito principal, el glucurónido del ácido micofenólico después de la administración de 1 gramo por vía oral dosis de micofenolato de mofetilo.

Interacciones bidireccionales

El uso concomitante de los siguientes agentes con voriconazol está contraindicado:

Rifabutina (inductor potente de CYP450)
La rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la $C_{máx}$ y el ABC_t del voriconazol a 200 mg dos veces al día en un promedio del 67% (IC 90%: 58%, 73%) y 79% (90% IC: 71%, 84%), respectivamente, en sujetos sanos. Durante la administración conjunta con rifabutina (300 mg una vez al día), la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario del voriconazol después de una dosis aumentada de 400 mg dos veces al día fueron en promedio aproximadamente 2 veces más altos, en comparación con voriconazol solo a 200 mg dos veces al día. La administración conjunta de voriconazol a 400 mg dos veces al día con rifabutina 300 mg dos veces al día aumentó la $C_{máx}$ y el ABC_t de la rifabutina en un promedio de 3 veces (IC 90%: 2,2-4,0) y 4 veces (IC 90%: 3,5-5,4) , respectivamente, en comparación con rifabutina administrada sola (ver Contraindicaciones).

Interacciones medicamentosas significativas que pueden requerir un ajuste de dosis, monitoreo frecuente de los niveles de medicamentos y/o monitoreo frecuente de las reacciones adversas/toxicidad relacionadas con los medicamentos:

Efavirenz, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (inductor del CYP450; inhibidor y sustrato del CYP3A4)
Las dosis estándar de voriconazol y efavirenz (400 mg cada 24 horas o más) no deben ser coadministradas (ver Interacciones Medicamentosas). El efavirenz en estado estacionario (400 mg PO cada 24 horas) disminuyó la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario del voriconazol (400 mg PO cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg PO cada 12 horas durante 8 días) en un promedio del 61% y 77%, respectivamente, en sujetos varones sanos. El voriconazol en estado estacionario (400 mg PO cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante 8 días) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario del efavirenz (400 mg PO cada 24 horas durante 9 días) en un promedio de 38% y 44%, respectivamente, en sujetos sanos.
Se estudió la farmacocinética de las dosis ajustadas de voriconazol y efavirenz en sujetos masculinos sanos después de la administración de voriconazol (400 mg PO cada 12 horas en los días 2 a 7) con efavirenz (300 mg PO cada 24 horas en los días 1-7), en relación con administración en estado estacionario de voriconazol (400 mg por 1 día, luego 200 mg por vía oral cada 12 horas durante 2 días) o efavirenz (600 mg cada 24 horas durante 9 días). La administración concomitante de voriconazol 400 mg cada 12 horas con efavirenz 300 mg cada 24 horas, disminuyó el ABC_t del voriconazol en un 7% (IC 90%: -23%, 13%) y aumentó la $C_{máx}$ en un 23% (IC 90%: -1%, 53%); el ABC_t del efavirenz se incrementó en un 17% (IC 90%: 6%, 29%) y la $C_{máx}$ fue equivalente (ver Posología y Modo de administración, Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas).

Fenitoína (sustrato de CYP2C9 e inductor potente de CYP450)
La administración de dosis repetidas de fenitoína (300 mg una vez al día) disminuyó la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario del voriconazol administrado por vía oral (200 mg cada 12 horas x 14 días) en un promedio del 50% y 70%, respectivamente, en sujetos sanos. La administración de una dosis más alta de voriconazol (400 mg cada 12 horas x 7 días) con fenitoína (300 mg una vez al día) resultó en estimaciones comparables de $C_{máx}$ y el ABC_t del voriconazol en estado estacionario en comparación a cuando se administró voriconazol a 200 mg cada 12 horas sin fenitoína (ver Posología y Modo de Administración e Interacciones Medicamentosas).

La administración de dosis repetidas de voriconazol (400 mg cada 12 horas x 10 días) aumentó la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario de la fenitoína (300 mg una vez al día) en un promedio de 70% y 80%, respectivamente, en sujetos sanos. Se puede esperar que el aumento en la $C_{máx}$ y el ABC de la fenitoína cuando se coadministra con voriconazol sea tan alto como 2 veces las estimaciones de $C_{máx}$ y el ABC cuando se administra fenitoína sin voriconazol (ver Interacciones Medicamentosas).

Omeprazol (inhibidor de CYP2C19; sustrato CYP2C19 y CYP3A4)
La administración de omeprazol (40 mg una vez al día x 10 días) con voriconazol oral (400 mg cada 12 horas x 1 día, luego 200 mg cada 12 horas x 9 días) aumentó el $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario del voriconazol en un promedio de 15% (IC 90%: 5%, 25%) y 40% (IC 90%: 29%, 55%), respectivamente, en sujetos sanos. No se recomienda ajustar la dosis de voriconazol.
La administración concomitante de voriconazol (400 mg cada 12 horas x 1 día, luego 200 mg x 6 días) con omeprazol (40 mg una vez al día x 7 días) a sujetos sanos aumentó significativamente la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario del omeprazol en un promedio de 2 veces (IC 90%: 1.8, 2.6) y 4 veces (IC 90%: 3.3, 4.4), respectivamente, en comparación a cuando se administra omeprazol sin voriconazol (ver Interacciones Medicamentosas).

Anticonceptivos orales (sustrato CYP3A4; inhibidor CYP2C19)
La administración del voriconazol oral (400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante 3 días) y anticonceptivo oral (35 mcg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona, cada 24 horas) a sujetos femeninos sanos en estado estacionario aumentaron la $C_{máx}$ y el ABC_t del etinilestradiol en un promedio de 36% (IC 90%: 28%, 45%) y 61% (IC 90%: 50 %, 72%), respectivamente, y la de noretindrona en un 15% (IC 90%: 3%, 28%) y 53% (IC 90%: 44%, 63%), respectivamente, en sujetos sanos. La $C_{máx}$ y el ABC_t de voriconazol aumentaron en un promedio de 14% (IC 90%: 3%, 27%) y 46% (IC 90%: 32%, 61%), respectivamente (ver Interacciones Medicamentosas).

No se observó interacción farmacocinética significativa y no se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos:

Indinavir (inhibidor de CYP3A4 y sustrato)
La administración de dosis repetidas de indinavir (800 mg tres veces al día durante 10 días) no tuvo un efecto significativo sobre la $C_{máx}$ y el ABC de voriconazol después de la administración de dosis repetidas (200 mg cada 12 horas durante 17 días) en sujetos sanos.
La administración de dosis repetidas de voriconazol (200 mg cada 12 horas durante 7 días) no tuvo un efecto significativo sobre la $C_{máx}$ y el ABC_t en estado estacionario del indinavir después de la administración de dosis repetidas (800 mg tres veces al día durante 7 días) en sujetos sanos.

Microbiología
Mecanismo de acción
El voriconazol es un fármaco antifúngico azol. El principal modo de acción del voriconazol es la inhibición de la desmetilación de 14 alfa-lanosterol mediada por citocromo P-450 fúngico, un paso esencial en la biosíntesis de ergosterol fúngico. La acumulación de 14 alfa-metil esteroles se correlaciona con la pérdida posterior de ergosterol en la pared celular fúngica y puede ser responsable de la actividad antifúngica del voriconazol.

Resistencia
Es bien conocido el potencial para el desarrollo de resistencia al voriconazol. Los mecanismos de resistencia pueden incluir mutaciones en el gen ERG11 (codifica para la enzima objetivo, lanosterol 14-α-desmetilasa), regulación positiva de genes que codifican los transportadores de flujo de salida de casete de unión a ATP, es decir, bombas de resistencia al fármaco candida (CDR) y acceso reducido del medicamento al objetivo, o alguna combinación de esos mecanismos. Se desconoce la frecuencia del desarrollo de resistencia a los medicamentos para los diversos hongos para los que está indicado este medicamento.
Los aislamientos de hongos que exhiben una susceptibilidad reducida a fluconazol o itraconazol también pueden mostrar una susceptibilidad reducida a voriconazol, lo que sugiere que puede ocurrir resistencia cruzada entre estos azoles. La relevancia de la resistencia cruzada y el resultado clínico no se ha caracterizado completamente. Los casos clínicos en los que se demuestra resistencia cruzada a azol pueden requerir una terapia antimicótica alternativa.

Actividad antimicrobiana
Se ha demostrado que el voriconazol es activo contra la mayoría de los aislamientos de los siguientes microorganismos, tanto en infecciones *in vitro* como clínicas.
Aspergillus fumigatus
Aspergillus flavus
Aspergilus niger

Aspergillus terreus
Candida albicans
Candida glabrata (en estudios clínicos, el voriconazol MIC_{90} fue de 4 µg/mL)*
Candida krusei
Candida parapsilosis
Candida tropicalis
Fusarium spp. incluyendo *Fusarium solani*
Scedosporium apiospermum

*En estudios clínicos, el MIC_{90} del voriconazol para aislamientos basales de *C. glabrata* fue de 4 µg/mL, 13/50 (26%) de los aislamientos basales de *C. glabrata* fueron resistentes (MIC ≥4 µg/mL) al voriconazol. Sin embargo, basado en 1054 aislamientos evaluados en estudios de vigilancia, el MIC_{90} fue de 1 µg/mL.

Los siguientes datos están disponibles, pero se desconoce su importancia clínica. Al menos el 90% de los siguientes hongos exhiben una concentración inhibitoria mínima (MIC) *in vitro* menor o igual al punto de corte susceptible para voriconazol contra aislamientos de géneros o grupos de organismos similares. Sin embargo, la efectividad de voriconazol en el tratamiento de infecciones clínicas debido a estos hongos no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados:

Candida lusitaniae
C. guilliermondii

Pruebas de susceptibilidad
Para obtener información específica sobre los criterios interpretativos de la prueba de susceptibilidad y los métodos de prueba asociados y los estándares de control de calidad reconocidos por la FDA para este medicamento, consulte https://www.fda.gov/STIC.

Farmacogenómica
El CYP2C19, implicado significativamente en el metabolismo de voriconazol, exhibe polimorfismo genético. Se puede esperar que aproximadamente el 15-20% de las poblaciones asiáticas sean metabolizadores lentos. Para los caucásicos y de piel negra, la prevalencia de metabolizadores lentos es del 3-5%. Los estudios realizados en sujetos sanos caucásicos y japoneses han demostrado que los metabolizadores lentos tienen, en promedio, una exposición al voriconazol (ABC_t) 4 veces mayor que sus homólogos metabolizadores extensos homocigóticos. Los sujetos que son metabolizadores extensos heterocigotos tienen, en promedio, una exposición al voriconazol 2 veces mayor que sus homólogos metabolizadores extensos homocigotos (ver Propiedades Farmacocinéticas).

TOXICOLOGIA NO CLÍNICA
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años en ratas y ratones. Las ratas recibieron dosis orales de 6, 18 o 50 mg/kg de voriconazol, o 0,2; 0,6 o 1,6 veces la DMR con base en el área de la superficie corporal. Se detectaron adenomas hepatocelulares en hembras a 50 mg/kg y carcinomas hepatocelulares en machos a 6 y 50 mg/kg. Los ratones recibieron dosis orales de 10, 30 o 100 mg/kg de voriconazol, o 0,1; 0,4 o 1,4 veces la DMR con base en el área de la superficie corporal. En ratones, se detectaron adenomas hepatocelulares en machos y hembras y se detectaron carcinomas hepatocelulares en machos a 1,4 veces la DMR de voriconazol.
El voriconazol demostró actividad clastogénica (principalmente roturas cromosómicas) en cultivos de linfocitos humanos *in vitro*. El voriconazol no fue genotóxico en el ensayo de Ames, el ensayo CHO HGPRT, el ensayo de micronúcleos de ratón o la prueba de reparación de ADN *in vivo* (ensayo de síntesis de ADN no programado).
La administración de voriconazol no indujo deterioro de la fertilidad en ratas machos y hembras a las que se les administró 50 mg/kg, o 1,6 veces la DMR.

ESTUDIOS CLÍNICOS

El voriconazol, administrado por vía oral o parenteral, se ha evaluado como terapia primaria o de rescate en 520 pacientes de 12 años o más con infecciones causadas por *Aspergillus spp*., *Fusarium spp*. y *Scedosporium spp.*

Aspergilosis invasiva (AI)

El voriconazol se estudió en pacientes para terapia primaria de AI (estudio aleatorizado, controlado 307/602), para terapia primaria y de rescate de aspergilosis (estudio no comparativo 304) y para el tratamiento de pacientes con AI que eran refractarios o intolerantes a otra terapia antifúngica (estudio no comparativo 309/604).

Estudio 307/602 - Terapia primaria para aspergilosis invasiva

Se demostró la eficacia de voriconazol frente a la anfotericina B en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda, en un estudio controlado en 277 pacientes tratados durante 12 semanas (estudio 307/602). La mayoría de los pacientes del estudio tenían neoplasias hematológicas subyacentes, incluido el trasplante de médula ósea. El estudio también incluyó pacientes con trasplante de órganos sólidos, tumores sólidos y SIDA. Los pacientes fueron tratados principalmente por AI definitiva o probable de los pulmones. Otras infecciones por aspergilosis incluyeron enfermedad diseminada, infecciones del SNC e infecciones sinusales. El diagnóstico de AI definitiva o probable se realizó de acuerdo con criterios modificados de los establecidos por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas Grupo de Estudio de Micosis/Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (NIAID MSG/EORTC).

El voriconazol se administró por vía intravenosa con una dosis de carga de 6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguido de una dosis de mantenimiento de 4 mg/ kg cada 12 horas durante un mínimo de 7 días. La terapia podría cambiarse a la formulación oral a una dosis de 200 mg cada 12 horas. La mediana de duración del tratamiento con voriconazol IV fue de 10 días (rango 2-85 días). Después de la terapia intravenosa con voriconazol, la mediana de duración de la terapia con voriconazol fue de 76 días (rango 2-232 días).

Los pacientes en el grupo de comparación recibieron anfotericina B convencional como una infusión lenta a una dosis diaria de 1,0 – 1,5 mg/kg/día. La duración mediana de la terapia de anfotericina IV fue de 12 días (rango 1-85 días). Luego se continuó el tratamiento con OLAT, incluidas las formulaciones de itraconazol y anfotericina B lipídica. Aunque la terapia inicial con anfotericina B convencional debía continuar durante al menos dos semanas, la duración real de la terapia quedaba a criterio del investigador. Los pacientes que descontinuaron la terapia aleatorizada inicial debido a toxicidad o falta de eficacia fueron elegibles para continuar en el estudio con tratamiento OLAT.

Se observó una respuesta global satisfactoria a las 12 semanas (resolución completa o parcial de todos los síntomas atribuibles, signos, anomalías radiográficas/broncoscópicas presentes al inicio del estudio) en el 53% de los pacientes tratados con voriconazol en comparación con el 32% de los pacientes tratados con anfotericina B. Se observó un beneficio del voriconazol en comparación con la anfotericina B en la supervivencia del paciente en el día 84 con una tasa de supervivencia del 71% en el voriconazol en comparación con el 58% en la anfotericina B (Tabla 2).

La tabla 2 también resume la respuesta (éxito) basada en la confirmación micológica y las especies.

Tabla 2 - Eficacia general y éxito por especies en el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva aguda Estudio 307/602

	Voriconazol	Anfotericina B [c]	Diferencia estratificada (95% IC) [d]
	n/N (%)	n/N (%)	
Eficacia como terapia primaria			
Respuesta Global satisfactoria[a]	76/144 (53)	42/133 (32)	21,8% (10,5%; 33,0%) p<0,0001
Supervivencia al día 84[b]	102/144 (71)	77/133 (58)	13,1% (2,1%; 24,2%)
Éxito por especies	Éxitos n/N (%)		
Éxito global	76/144 (53)	42/133 (32)	
Confirmaciones micobiológicas[e]	37/84 (44)	16/67 (24)	

	Voriconazol	Anfotericina B [c]	Diferencia estratificada (95% IC) [d]
Aspergillus spp.[f]			
A. fumigatus	28/63 (44)	12/47 (26)	
A. flavus	3/6	4/9	
A. terreus	2/3	0/3	
A. niger	1/4	0/9	
A. nidulans	1/1	0/0	

[a]Evaluado por un Comité de Revisión de Datos (CRD) independiente
[b]Proporción de sujetos vivos.
[c]Anfotericina B seguida de otra terapia antimicótica autorizada
[d]La diferencia y el intervalo de confianza del 95% correspondiente se estratifican por protocolo
[e]No todas las muestras confirmadas micológicamente fueron especificadas
[f]Algunos pacientes tenían más de una especie aislada al inicio

Estudio 304 - Terapia primaria y de rescate de la aspergilosis
En este estudio no comparativo, se observó una tasa de éxito global del 52% (26/50) en pacientes tratados con voriconazol como terapia primaria. Se observó éxito en 17/29 (59%) en infecciones por *Aspergillus fumigatus* y 3/6 (50%) pacientes con infecciones por especies no fumigatus [*A. flavus (*1/1); *A. nidulans* (0/2); *A. Níger* (2/2); *A. terreus* (0/1)]. El éxito en los pacientes que recibieron voriconazol como terapia de rescate se presenta en la Tabla 3.

Estudio 309/604 - Tratamiento de pacientes con aspergilosis invasiva que fueron refractarios o intolerantes a otras terapias antimicóticas
En la tabla 5 también se proporcionan datos adicionales con respecto a las tasas de respuesta en pacientes que eran refractarios o intolerantes a otros agentes antifúngicos. En este estudio no comparativo, la erradicación micológica general para infecciones documentadas en cultivo debido a especies de *fumigatus* y no *fumigatus* de *Aspergillus* fue 36/82 (44%) y 12/30 (40%) respectivamente, en pacientes tratados con voriconazol. Los pacientes tenían varias enfermedades subyacentes y especies distintas de *A. fumigatus* contribuyeron a infecciones mixtas en algunos casos.
Para los pacientes que se infectaron con un solo patógeno y fueron refractarios o intolerantes a otros agentes antifúngicos, en la tabla 3 se presentan tasas de respuesta satisfactorias para voriconazol en los estudios 304 y 309/604.

Tabla 3 - Datos de respuesta combinada en pacientes de rescate con especies de *Aspergillus* individuales (Estudios 304 y 309/604)

	Éxito n/N
A. fumigatus	43/97 (44%)
A. flavus	5/12
A. nidulans	1/3
A. niger	4/5
A. terreus	3/8
A. versicolor	0/1

Diecinueve pacientes tenían más de una especie de *Aspergillus* aislada. El éxito se observó en 4/17 (24%) de estos pacientes.

<u>Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por *Candida* en tejidos profundos</u>
Se comparó voriconazol con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol en el estudio 608 abierto y comparativo realizado en pacientes no neutropénicos con candidemia asociada a los signos clínicos de infección. Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 2:1 para recibir voriconazol (n=283) o el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol (n=139). Los pacientes fueron tratados con el medicamento de estudio aleatorizada durante una mediana de 15 días. En la evaluación de eficacia, la mayoría de los casos de candidemia fue causada por *C. Albicans* (46%), seguida por *C. tropicalis* (19%), *C. parapsilosis* (17%), *C. glabrata* (15%) y *C. krusei* (1%). Un Comité de revisión de datos (CRD) independiente, cegado para el tratamiento de estudio, revisó los datos micológicos y clínicos obtenidos a partir de este estudio y produjo una evaluación de la respuesta para cada paciente. Para una respuesta exitosa se requiere que el paciente presente todas las condiciones que se describen a continuación: remisión por mejoría de todos los signos clínicos y síntomas de infección,

cultivos de sangre con resultado negativo para *Candida*, áreas de tejido profundo infectado con resultado negativo para *Candida* o remisión de todos los signos de infección sin terapia antifúngica sistémica distinta del medicamento del estudio. El análisis primario, que incluyó los éxitos evaluados por el CRD en un momento determinado [12 semanas después de la Finalización del tratamiento (FT)], demostró que voriconazol fue comparable con el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol (índices de respuesta del 41% y 41%, respectivamente) para el tratamiento de la candidemia. Los pacientes que por cualquier motivo no fueron evaluados durante 12 semanas, fueron considerados fracasos del tratamiento.
En la tabla 4 se presentan los índices generales de éxito micológico y clínico del Estudio 150-608, por especie de Candida:

Tabla 4 - Índices generales de éxito confirmados desde la FT hasta el momento del seguimiento de 12 semanas, por patógeno basal [a, b]

Patógeno basal	Éxito clínico y micológico (%)	
	Voriconazol	Anfotericina B →Fluconazol
C. albicans	46/107 (43%)	30/63 (48%)
C. tropicalis	17/53 (32%)	1/16 (6%)
C. parapsilosis	24/45 (53%)	10/19 (53%)
C. glabrata	12/36 (33%)	7/21 (33%)
C. krusei	1/4	0/1

[a] Un grupo reducido de pacientes presentó más de un patógeno basal.
[b] Los pacientes que por cualquier motivo no fueron evaluados durante 12 semanas, fueron considerados fracasos del tratamiento.

En un análisis secundario, que incluyó la evaluación del CRD en cualquier momento (FT, o 2, 6 o 12 semanas después de la FT), los índices de respuesta fueron del 65% para voriconazol y del 71% para el régimen de anfotericina B seguido por fluconazol.

En los Estudios 608 y 309/604 (estudio no comparativo realizado en pacientes con infecciones fúngicas invasivas que presentaron resistencia o intolerancia a otros agentes antifúngicos), se evaluó voriconazol en 35 pacientes con infecciones por *Candida* en el tejido profundo. Se observó una respuesta favorable en 4 de 7 pacientes con infecciones intraabdominales, 5 de 6 pacientes con infecciones en la pared de la vejiga y el riñón, 3 de 3 pacientes con infección de heridas o abscesos en tejido profundo, 1 de 2 pacientes con infecciones del espacio pleural/neumonía, 2 de 4 pacientes con lesiones cutáneas, 1 de 1 paciente con infección mixta intraabdominal y pulmonar, 1 de 2 pacientes con flebitis supurativa, 1 de 3 pacientes con infección hepatoesplénica, 1 de 5 pacientes con osteomielitis, 0 de 1 con infección hepática y 0 de 1 con infección del nódulo linfático cervical.

Candidiasis esofágica (CE)
La eficacia del voriconazol oral 200 mg dos veces al día en comparación con fluconazol oral 200 mg una vez al día en el tratamiento primario de la CE se demostró en el Estudio 150-305, un estudio doble ciego, doble simulación en pacientes inmunocomprometidos con CE endoscópicamente probada. Los pacientes fueron tratados durante una mediana de 15 días (rango de 1 a 49 días). El resultado se evaluó mediante endoscopía repetida al final del tratamiento (EOT). Una respuesta exitosa se definió como una endoscopía normal en EOT o al menos una mejora de 1 grado sobre la puntuación endoscópica inicial. Para los pacientes en la población con intención de tratar (ITT) con solo una endoscopía basal, una respuesta exitosa se definió como curación sintomática o mejoría en EOT en comparación con la basal. El voriconazol y el fluconazol (200 mg una vez al día) mostraron tasas de eficacia comparables contra la CE, como se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5 - Tasas de éxito en pacientes tratados por candidiasis esofágica

Población	Voriconazol	Fluconazol	Diferencia % (95% IC)[a]
Por protocolo[b]	113/115 (98,2%)	134/141 (95,0%)	3,2 (-1,1; 7,5)
Intención de tratar[c]	175/200 (87,5%)	171/191 (89,5%)	-2,0 (-8,3; 4,3)

[a]Un intervalo de confianza para la diferencia (voriconazol - fluconazol) en las tasas de éxito.
[b]Los pacientes PP (por protocolo) tuvieron confirmación de esofagitis por *Candida* por endoscopía, recibieron al menos 12 días de tratamiento y tuvieron una endoscopía repetida en EOT (fin del tratamiento).
[c]Los pacientes con ITT (intención de tratar) sin endoscopía o evaluación clínica en EOT fueron tratados como fracasos.

Las tasas de éxito microbiológico por especies de *Candida* se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6 - Resultado clínico y micológico por el patógeno basal en pacientes con candidiasis esofágica (estudio 150-305)

Patógeno[a]	Voriconazol		Fluconazol	
	Respuesta endoscópica favorable[b]	Erradicación micobiológica[b]	Respuesta endoscópica favorable[b]	Erradicación micobiológica[b]
	Éxito/Total (%)	Erradicación/Total (%)	Éxito/Total (%)	Erradicación/Total (%)
C. albicans	134/140 (96%)	90/107 (84%)	147/156 (94%)	91/115 (79%)
C. glabrata	8/8 (100%)	4/7 (57%)	4/4 (100%)	1/4 (25%)
C. krusei	1/1	1/1	2/2 (100%)	0/0

[a]Algunos pacientes tenían más de una especie aislada al inicio del estudio.
[b]Pacientes con evaluación endoscópica y / o micológica al final de la terapia.

Otras infecciones serias por patógenos fúngicos

En los análisis agrupados de pacientes, se demostró que voriconazol es efectivo contra los siguientes patógenos fúngicos adicionales:

Scedosporium apiospermum

Se observó una respuesta favorable a voriconazol en 15 de 24 pacientes (63%). Tres de estos pacientes recayeron en 4 semanas, incluyendo 1 paciente con infecciones pulmonares, de piel y ojos, 1 paciente con enfermedad cerebral y 1 paciente con infección de la piel. Diez pacientes tenían evidencia de enfermedad cerebral y 6 de estos tuvieron un resultado exitoso (1 recaída). Además, se observó una respuesta exitosa en 1 de 3 pacientes con infecciones de organismos mixtos.

Fusarium spp.

Nueve de 21 (43%) pacientes fueron tratados con éxito con voriconazol. De estos 9 pacientes, 3 tenían infecciones oculares, 1 tenía infección en los ojos y en la sangre, 1 tenía una infección en la piel, 1 tenía solo una infección en la sangre, 2 tenían infecciones de los senos nasales y 1 tenía una infección diseminada (pulmonar, cutánea, hepatoesplénica). Tres de estos pacientes (1 con enfermedad diseminada, 1 con infección ocular y 1 con infección sanguínea) tenían *Fusarium solani* y fueron éxitos completos. Dos de estos pacientes recayeron, 1 con una infección sinusal y neutropenia profunda y 1 paciente postoperatorio con infecciones de la sangre y los ojos.

Estudios en pacientes pediátricos

Un total de 22 pacientes de 12 a 18 años con AI se incluyeron en los estudios terapéuticos para adultos. 12 de 22 (55%) pacientes tuvieron una respuesta exitosa después del tratamiento con una dosis de mantenimiento de voriconazol 4 mg/kg cada 12 horas.

Cincuenta y tres pacientes pediátricos de entre 2 a <18 años fueron tratados con voriconazol en dos ensayos clínicos prospectivos, abierto, no comparativo, multicéntricos.

Un estudio fue diseñado para inscribir pacientes pediátricos con AI o infecciones con hongos atípicos (como *Scedosporium o Fusarium).* Los pacientes de 2 a menos de 12 años y de 12 a 14 años con un peso corporal inferior a 50 kg recibieron una dosis de carga de VFEND intravenosa de 9 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguida de una dosis de mantenimiento intravenoso de 8 mg/kg. cada 12 horas. Después de completar 7 días de terapia intravenosa, los pacientes tenían la opción de cambiar a VFEND oral. La dosis de mantenimiento oral fue de 9 mg/kg cada 12 horas (dosis máxima de 350 mg). Todos los demás pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años recibieron el régimen de dosificación de VFEND para adultos. Los pacientes recibieron VFEND durante al menos 6 semanas y hasta un máximo de 12 semanas.

El estudio incluyó a 31 pacientes con AI posible, probada o probable. Catorce de 31 pacientes, 5 de los cuales tenían 2 a menos de 12 años y 9 de 12 a menos de 18 años, tenían AI probada o probable y se incluyeron en los análisis de eficacia de intención de tratar modificada (MITT) . No se incluyeron pacientes con hongos raros. Una respuesta global exitosa se definió como la resolución o la mejora en los signos y síntomas clínicos y al menos el 50% de resolución de las lesiones radiológicas atribuidas a AI. La tasa general de respuesta global exitosa a las 6 semanas en la población MITT se presenta en la tabla 7 a continuación.

Tabla 7- Respuesta global[a] en pacientes con aspergilosis invasiva, población intención de tratar modificada (MITT)[b]

Parámetro	Respuesta Global a la semana 6		
	Edades 2-<12 años (N=5)	Edades 12-<18 años (N=9)	Global N=14
Número de éxitos, n (%)	2 (40%)	7 (78%)	9 (64%)

[a] Una tasa de respuesta global se definió como el número de sujetos con una respuesta exitosa (completa o parcial) como un porcentaje de todos los sujetos (incluidos los sujetos con una respuesta indeterminada o faltante) a las 6 semanas en la población MITT.
[b] La población con intención de tratar modificada (MITT) se definió como todos los sujetos que recibieron al menos 1 dosis de la medicación del estudio y que fueron diagnosticados con AI probada o probable según lo definido por los criterios EORTC/MSG modificados.

El segundo estudio incluyó a 22 pacientes con candidiasis invasiva, incluida la candidemia (ICC) y la CE que requieren terapia primaria o de rescate. Los pacientes con ICC de 2 a menos de 12 años y de 12 a 14 años con un peso corporal de menos de 50 kg recibieron una dosis de carga de VFEND intravenosa de 9 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas seguido de una dosis de mantenimiento intravenoso de 8 mg/kg cada 12 horas. Después de completar 5 días de terapia intravenosa, los pacientes tenían la opción de cambiar a VFEND oral. La dosis de mantenimiento oral fue de 9 mg/kg cada 12 horas (dosis máxima de 350 mg). Todos los demás pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años recibieron el régimen de dosificación de VFEND para adultos. VFEND se administró durante al menos 14 días después del último cultivo positivo. Se permitió un máximo de 42 días de tratamiento.
Los pacientes con CE primaria o de rescate de 2 a menos de 12 años y de 12 a 14 años con un peso corporal de menos de 50 kg recibieron una dosis de VFEND por vía intravenosa de 4 mg/kg cada 12 horas, seguida de una dosis de VFEND oral de 9 mg/kg cada 12 horas (dosis máxima de 350 mg) cuando se cumplieron los criterios para el cambio oral. Todos los demás pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años recibieron el régimen de dosificación de VFEND para adultos. VFEND se administró durante al menos 7 días después de la resolución de los signos y síntomas clínicos. Se permitió un máximo de 42 días de tratamiento.
Para la CE, el tratamiento del estudio se inició sin una dosis de carga de voriconazol intravenoso. Diecisiete de estos pacientes habían confirmado infección por *Candida* y fueron incluidos en los análisis de eficacia de MITT. De los 17 pacientes incluidos en los análisis MITT, 9 tenían entre 2 y menos de 12 años (7 con ICC y 2 con CE) y 8 tenían entre 12 y menos de 18 años (todos con CE). Para ICC y EC, una respuesta global exitosa se definió como curación clínica o mejora con erradicación microbiológica o presunta erradicación. La tasa general de respuesta global exitosa en EOT en la población MITT se presenta en la tabla 8 a continuación.

Tabla 8 – Respuesta Global[a] al final del tratamiento en el tratamiento de la candidiasis invasiva con candidemia y candidiasis esofágica - Población de intención de tratar modificada (MITT)[b]

Parámetro	Respuesta Global al final del tratamiento			
	EC (N=10)			ICC[c] (N=7)
	Edades 2-<12 (N=2)	Edades 12-<18 (N=8)	Global (N=10)	Global (N=7)
Número de éxitos, n (%)	2 (100%)	5 (63%)	7 (70%)	6 (86%)

[a] Se determinó una respuesta global basada en la evaluación del investigador de la respuesta clínica y microbiológica en la población de análisis con intención de tratar modificada (MITT) al final del tratamiento. Los sujetos con datos faltantes o cuya respuesta se consideró indeterminada se consideraron fracasos.
[b] La población MITT se definió como todos los sujetos que recibieron al menos 1 dosis de la medicación del estudio y que tenían candidiasis invasiva confirmada microbiológicamente con candidemia (ICC) y CE, o sujetos con CE que tenían al menos confirmación de candidiasis orofaríngea sin confirmación en la esofagoscopía.
[c] Todos los sujetos con ICC tenían entre 2 y menos de 12 años.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones importantes de administración para su uso en todos los pacientes

Los comprimidos recubiertos de VFEND deben tomarse una hora antes o una hora después de las comidas.

Dosis recomendada en adultos

Aspergilosis invasiva e infecciones fúngicas graves causadas por Fusarium spp. y Scedosporium apiospermum.

Ver la tabla 9. La terapia debe iniciarse con el régimen de dosis de carga especificada de VFEND intravenoso en el día 1 seguido del régimen de dosis de mantenimiento recomendado (DMR). El tratamiento intravenoso debe continuarse durante al menos 7 días. Una vez que el paciente ha mejorado clínicamente y puede tolerar la medicación administrada por vía oral,

se puede utilizar la forma de comprimido oral de VFEND. La dosis de mantenimiento oral recomendada de 200 mg logra una exposición a voriconazol similar a 3 mg/kg por vía intravenosa; una dosis oral de 300 mg logra una exposición similar a 4 mg/kg por vía intravenosa (ver Propiedades Farmacológicas).

Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones profundas de la piel por Candida
Ver la tabla 9. Los pacientes deben ser tratados durante al menos 14 días después de la resolución de los síntomas o después del último cultivo positivo, lo que sea más largo.

Candidiasis esofágica
Ver la tabla 9. Los pacientes deben ser tratados durante un mínimo de 14 días y durante al menos 7 días después de la resolución de los síntomas.

Tabla 9 – Dosis recomendada en adultos

Infección	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento[a-b]	
	Vía Intravenosa	Vía Intravenosa	Vía Oral[c]
Aspergilosis Invasiva[d]	6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas	4 mg/kg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas
Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por *Candida* de tejido profundo	6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas	3 a 4 mg/kg mg cada 12 horas[e]	200 mg cada 12 horas
Candidiasis esofágica	No evaluada[f]	No evaluada[f]	200 mg cada 12 horas
Scedosporiosis y Fusariosis	6 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas	4 mg/kg cada 12 horas	200 mg cada 12 horas

[a] Aumente la dosis cuando VFEND se coadministra con fenitoína o efavirenz. Disminución de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática
[b] En estudios de voluntarios sanos, la dosis oral de 200 mg cada 12 horas proporcionó una exposición (ABCτ) similar a una infusión intravenosa de 3 mg/kg cada dosis de 12 horas; la dosis oral de 300 mg cada 12 horas proporcionó una exposición (ABCτ) similar a una infusión intravenosa de 4 mg/kg cada dosis de 12 horas.
[c] Los pacientes adultos que pesen menos de 40 kg deben recibir la mitad de la dosis de mantenimiento oral.
[d] En un estudio clínico de AI, la duración mediana del tratamiento con VFEND intravenoso fue de 10 días (rango de 2 a 85 días). La mediana de la duración de la terapia VFEND oral fue de 76 días (rango de 2 a 232 días).
[e] En ensayos clínicos, los pacientes con candidemia recibieron infusión intravenosa de 3 mg/kg cada 12 horas como terapia primaria, mientras que los pacientes con otras infecciones por *Candida* de tejido profundo recibieron 4 mg/kg cada 12 horas como terapia de rescate. La dosis adecuada debe basarse en la gravedad y la naturaleza de la infección.
[f] No evaluado en pacientes con CE.

Método de Ajuste de la dosis en adultos
Si la respuesta del paciente al tratamiento es inadecuada, la dosis de mantenimiento oral puede aumentarse de 200 mg cada 12 horas (similar a 3 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas) a 300 mg cada 12 horas (similar a 4 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas). En los pacientes con un peso inferior a 40 kg, la dosis oral puede aumentarse de 100 mg cada 12 horas a 150 mg cada 12 horas.
Si el paciente no puede tolerar 300 mg cada 12 horas, se reducirá la dosis oral de mantenimiento gradualmente de a 50 mg hasta alcanzar 200 mg cada 12 horas (o 100 mg cada 12 horas en pacientes con un peso inferior a 40 kg).

Dosis recomendada en pacientes pediátricos
La dosis en pacientes pediátricos de 2 a <12 años y de 12 a 14 años con un peso corporal < 50 kg se muestra en la tabla 10. Para pacientes pediátricos de 12 a 14 años de edad con un peso corporal mayor o igual a 50 kg y mayores de 15 años, independientemente del peso corporal, administre el régimen de dosificación de VFEND para adultos (ver Posología y Modo de Administración).

Tabla 10 - Régimen de dosificación recomendado para pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años de edad y 12 a 14 años de edad con peso corporal inferior a 50 kg ^

Infección	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento

<table>
<tr><td></td><td></td><td>Vía Intravenosa</td><td>Vía Oral</td></tr>
<tr><td>Aspergilosis Invasiva*</td><td rowspan="3">9 mg/kg cada 12 horas durante las primeras 24 horas</td><td rowspan="3">8 mg/kg cada 12 horas luego de las primeras 24 horas</td><td rowspan="3">9 mg cada 12 horas (dosis máxima de 350 mg cada 12 horas)</td></tr>
<tr><td>Candidemia en pacientes no neutropénicos y otras infecciones por Candida de tejido profundo†</td></tr>
<tr><td>Scedosporiosis y Fusariosis</td></tr>
<tr><td>Candidiasis esofágica†</td><td>No evaluada</td><td>4 mg/kg cada 12 horas</td><td>9 mg/kg cada 12 horas (dosis máxima de 350 mg cada 12 horas)</td></tr>
</table>

^ En base en un análisis farmacocinético poblacional en 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a menos de 12 años y 26 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 12 a menos de 17 años.

* En los ensayos clínicos de fase 3, los pacientes con AI recibieron tratamiento intravenoso (IV) durante al menos 6 semanas y hasta un máximo de 12 semanas. Los pacientes recibieron tratamiento intravenoso durante al menos los primeros 7 días de tratamiento y luego pudieron cambiarse a terapia oral VFEND.

† El tratamiento del estudio para la candidiasis y la candidemia invasivas primarias o de rescate (ICC) o EC consistió en VFEND intravenoso, con la opción de cambiar a la terapia oral después de al menos 5 días de terapia IV, según los sujetos que cumplen con los criterios de cambio. Para los sujetos con ICC primario o de rescate, se administró VFEND durante al menos 14 días después del último cultivo positivo. Se permitió un máximo de 42 días de tratamiento. Los pacientes con CE primaria o de rescate fueron tratados durante al menos 7 días después de la resolución de los signos y síntomas clínicos. Se permitió un máximo de 42 días de tratamiento.

Inicie la terapia con un régimen de infusión intravenosa. Considere un régimen oral solo después de que haya una mejoría clínica significativa. Tenga en cuenta que una dosis intravenosa de 8 mg/kg proporcionará una exposición al voriconazol aproximadamente 2 veces mayor que una dosis oral de 9 mg kg.

La recomendación de dosis oral para niños se basa en estudios en los que se administró VFEND como polvo para formulación de suspensión oral. La bioequivalencia entre el polvo VFEND para suspensión oral y los comprimidos de VFEND no se ha investigado en una población pediátrica.
La biodisponibilidad oral puede estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a 12 años con malabsorción y muy bajo peso corporal para la edad. En ese caso, se recomienda la administración intravenosa de VFEND.

<u>Método de ajuste en la dosis en pacientes pediátricos</u>
Pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años de edad y de 12 a 14 años con peso corporal de menos de 50 kg
Si la respuesta del paciente es inadecuada y el paciente puede tolerar la dosis de mantenimiento intravenosa inicial, la dosis de mantenimiento puede incrementarse gradualmente de a 1 mg/kg. Si la respuesta del paciente es inadecuada y el paciente puede tolerar la dosis de mantenimiento oral, la dosis puede aumentarse en gradualmente de a 1 mg/kg o gradualmente de a 50 mg hasta un máximo de 350 mg cada 12 horas. Si los pacientes no pueden tolerar la dosis inicial de mantenimiento intravenoso, reduzca la dosis gradualmente de a 1 mg/kg. Si los pacientes no pueden tolerar la dosis de mantenimiento oral, reduzca la dosis gradualmente de a 1 mg/kg o 50 mg.

Pacientes pediátricos de 12 a 14 años de edad con un peso mayor o igual a 50 kg y mayores de 15 años, independientemente del peso corporal
Utilice el método óptimo para valorar la dosis recomendada para adultos (ver Posología y Modo de Administración).

<u>Modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática</u>
Adultos
La dosis de mantenimiento de VFEND debe reducirse en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve a moderada, Child-Pugh Clase A y B. No hay datos farmacocinéticos para permitir recomendaciones de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) .
La duración de la terapia debe basarse en la gravedad de la enfermedad subyacente del paciente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Los pacientes adultos con pruebas de función hepática basales (ALT, AST) de hasta 5 veces el límite superior normal (LSN) se incluyeron en el programa clínico. Los ajustes de dosis no son necesarios para pacientes adultos con este grado de función

hepática anormal, pero se recomienda un control continuo de las pruebas de función hepática para detectar elevaciones adicionales (ver Advertencias y Precauciones).
Se recomienda utilizar los regímenes de dosis de carga VFEND recomendados, pero que la dosis de mantenimiento se reduzca a la mitad en pacientes adultos con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh Clase A y B) (ver Propiedades Farmacológicas).
VFEND no se ha estudiado en pacientes adultos con cirrosis hepática grave (Child-Pugh Clase C) o en pacientes con hepatitis B crónica o enfermedad de hepatitis C crónica. VFEND se ha asociado con elevaciones en las pruebas de función hepática y con signos clínicos de daño hepático, como ictericia. VFEND solo debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave si el beneficio supera el riesgo potencial. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser cuidadosamente controlados por toxicidad de medicamentos.

Pacientes pediátricos
No se ha establecido el ajuste de la dosis de VFEND en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Modificaciones de dosis en pacientes con insuficiencia renal
Pacientes adultos
La farmacocinética de VFEND administrado por vía oral no se ve afectada significativamente por la insuficiencia renal. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis oral en pacientes con insuficiencia renal leve a grave (ver Propiedades Farmacológicas).
El voriconazol es dializable. Una sesión de hemodiálisis de 4 horas no elimina una cantidad suficiente de voriconazol para garantizar el ajuste de la dosis (ver Propiedades Farmacológicas).

Pacientes pediátricos
No se ha establecido el ajuste de la dosis de VFEND en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Ajuste de la dosis cuando se administra conjuntamente con fenitoína o efavirenz
La dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse cuando se administra conjuntamente con fenitoína o efavirenz. Use el método óptimo para valorar la dosis (ver Interacciones Medicamentosas y Posología y Modo de Administración)

CONTRAINDICACIONES

- VFEND está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a voriconazol o a cualquiera de los excipientes. No hay información relacionada a la sensibilidad cruzada entre VFEND (voriconazol) y otros agentes antifúngicos azólicos. Se debe tener precaución al prescribir VFEND a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

- Está contraindicada la administración concomitante de pimozida, quinidina o ivabradina con voriconazol ya que el incremento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos puede conducir a la prolongación del intervalo QTc y casos raros de *torsades de pointes* (ver Interacciones Medicamentosas).

- Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol y sirolimus, ya que es probable que voriconazol incremente las concentraciones plasmáticas de sirolimus de forma significativa (ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas).

- Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol con rifampicina, carbamazepina, otros barbitúricos de acción prolongada o la hierba de San Juan, ya que es probable que estos fármacos reduzcan las concentraciones plasmáticas de voriconazol de forma significativa (ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas).

- La administración concomitante de dosis estándar de voriconazol con dosis de efavirenz de 400 mg cada 24 horas o superiores está contraindicada, ya que efavirenz disminuye de forma significativa las concentraciones plasmáticas de voriconazol en voluntarios sanos en este rango de dosis. Voriconazol también incrementa significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz (ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas).

- Está contraindicada la administración concomitante de voriconazol con altas dosis de ritonavir (400 mg cada 12 horas) porque el ritonavir disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg cada 12 horas), a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol (ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas).

- Está contraindicada la administración concomitante de VFEND con rifabutina, ya que VFEND aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de rifabutina y la rifabutina también disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol (ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas).

- Está contraindicada la administración concomitante de alcaloides ergotamínicos (ergotamina, dihidroergotamina) ya que puede incrementare las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, lo que puede provocar ergotismo (ver Interacciones Medicamentosas).

- La administración concomitante de VFEND con naloxegol esta contraindicada, debido a que VFEND puede aumentar la concentración plasmática del naloxegol, lo que puede precipitar los síntomas de abstinencia de opioides (ver Interacciones Medicamentosas).

- La administración concomitante de VFEND con tolvaptán esta contraindicada, debido a que VFEND puede aumentar la concentración plasmática del tolvaptán y aumentar el riesgo de reacciones adversas (ver Interacciones Medicamentosas).

- La coadministración de VFEND con venetoclax al inicio y durante la fase de aceleración está contraindicada en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico pequeño (LLCP) debido al riesgo potencial de aumento del síndrome de lisis tumoral (ver Interacciones Medicamentosas).

- La coadministración de VFEND con lurasidona está contraindicada ya que puede resultar en aumentos significativos en la exposición a lurasidona y la posibilidad de reacciones adversas graves (ver Interacciones Medicamentosas).

- La coadministración de VFEND con finerenona está contraindicada, ya que puede aumentar significativamente la exposición a finerenona y provocar posibles reacciones adversas graves (ver Interacciones Medicamentosas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad hepática

En estudios clínicos, ha habido casos poco frecuentes de reacciones hepáticas graves durante el tratamiento con VFEND (incluyendo hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, incluidas muertes). Se observó que ocurrían casos de reacciones hepáticas principalmente en pacientes con afecciones médicas subyacentes graves (predominantemente malignidad hematológica). Se han producido reacciones hepáticas, como hepatitis e ictericia, en pacientes sin otros factores de riesgo identificables. La insuficiencia hepática generalmente ha sido reversible al suspender la terapia (ver Reacciones Adversas).

Se observó una mayor frecuencia de elevación de las enzimas hepáticas en la población pediátrica (ver Reacciones Adversas). La función hepática debe controlarse tanto en pacientes adultos como pediátricos.

Mida los niveles de transaminasa sérica y bilirrubina al inicio de la terapia con VFEND y controle al menos semanalmente durante el primer mes de tratamiento. La frecuencia del control se puede reducir a mensual durante el uso continuo si no se observan cambios clínicamente significativos. Si las pruebas de función hepática se vuelven marcadamente elevadas en comparación con el valor basal, VFEND debe suspenderse a menos que el juicio médico del beneficio/riesgo del tratamiento para el paciente justifique el uso continuo (ver Posología y Modo de Administración y Reacciones Adversas).

Arritmias y prolongación del intervalo QC

Se ha asociado prolongación del intervalo QTc en el ECG con algunos azoles, incluyendo voriconazol. Durante el desarrollo clínico y la vigilancia posterior a la comercialización raramente, se han reportado casos de arritmias (incluyendo arritmias ventriculares como por ejemplo *torsades de pointes*), paro cardiaco y muertes súbitas en pacientes que recibían voriconazol.

Estos casos presentaban normalmente factores de riesgo, tales como antecedentes de tratamiento con quimioterapia cardiotóxica, cardiomiopatía, hipopotasemia y medicación concomitante que podría haber contribuido a la aparición de estos casos.
Voriconazol deberá ser administrado con precaución a pacientes en situaciones potencialmente proarrítmicas tales como:

- Prolongación del intervalo QTc adquirida o congénita
- Cardiomiopatía, en particular cuando está presente una insuficiencia cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas existentes
- Medicación concomitante de la que se conoce que prolongue el intervalo QTc (ver Contraindicaciones, Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas)

Antes del inicio y durante el tratamiento con voriconazol se deberán monitorear y corregir, siempre que sea necesario, las alteraciones electrolíticas, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (ver Propiedades Farmacológicas).

Desórdenes visuales

Se desconoce el efecto de VFEND sobre la función visual si el tratamiento continúa más allá de los 28 días. Hubo reportes poscomercialización de reacciones adversas visuales prolongadas, que incluyeron neuritis óptica y papiledema. Si el tratamiento continúa más allá de los 28 días, se debe controlar la función visual, incluida la agudeza visual, el campo visual y la percepción del color (ver Reacciones Adversas).

Reacciones Adversas Cutáneas Serias

Se han informado reacciones adversas cutáneas serias (SCARs), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden poner en riesgo la vida o ser mortales, durante el tratamiento con VFEND. Si un paciente desarrolla una reacción adversa cutánea seria, se debe suspender VFEND (ver Reacciones Adversas).

Fotosensibilidad

Se ha asociado el uso de VFEND con reacciones de la piel por fotosensibilidad. Se recomienda que se advierta a todos los pacientes, incluyendo pacientes pediátricos, que eviten la exposición a la luz solar durante el tratamiento con voriconazol y que utilicen medidas tales como ropa protectora y pantallas solares con alto factor de protección solar (SPF).
Si se producen reacciones fototóxicas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo y se debe considerar la interrupción de VFEND. Si se continúa con VFEND a pesar de la aparición de lesiones relacionadas con la fototoxicidad, la evaluación dermatológica se debe realizar de forma sistemática y regular para permitir la detección temprana y el tratamiento de las lesiones premalignas. Se ha informado carcinoma de células escamosas de la piel (incluyendo CCE cutáneo *in situ* o enfermedad de Bowen) y melanoma durante la terapia con VFEND a largo plazo en pacientes con reacciones cutáneas de fotosensibilidad. Si un paciente desarrolla una lesión cutánea compatible con lesiones cutáneas premalignas, carcinoma de células escamosas o melanoma, se debe suspender VFEND. Además, VFEND se ha asociado con reacciones cutáneas relacionadas con fotosensibilidad, como pseudoporfiria, queilitis y lupus eritematoso cutáneo, así como un mayor riesgo de toxicidad cutánea con el uso concomitante de metotrexato, un fármaco asociado con la reactivación ultravioleta (UV). Existe la posibilidad de que este riesgo se observe con otros medicamentos asociados con la reactivación UV. Los pacientes deben evitar la luz solar intensa y directa durante la terapia con VFEND.
La frecuencia de las reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Debido a que se ha informado carcinoma de células escamosas en pacientes que experimentan reacciones de fotosensibilidad, se requieren medidas estrictas para la fotoprotección en los niños. En niños que sufren lesiones por fotoenvejecimiento, como lentigos o efélides, se recomienda evitar el sol y el seguimiento dermatológico incluso después de la interrupción del tratamiento.

Toxicidad Renal

Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes en tratamiento con VFEND. Los pacientes que están siendo tratados con voriconazol suelen ser tratados al mismo tiempo con otras medicaciones nefrotóxicas y tienen patologías concurrentes que pueden ocasionar la disminución de la función renal.
Los pacientes deben ser controlados para el desarrollo de la función renal anormal. Esto debe incluir la evaluación de laboratorio de la creatinina sérica (ver Propiedades Farmacológicas y Posología y Modo de Administración).

Insuficiencia Suprarrenal

Se han notificado casos reversibles de insuficiencia suprarrenal inducida por azoles en pacientes que recibieron azoles, incluido VFEND. Se ha informado de insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben azoles con o sin corticosteroides concomitantes. En pacientes que reciben azoles sin corticosteroides, la insuficiencia suprarrenal está relacionada con la inhibición directa de la esteroidogénesis por los azoles. En pacientes que toman corticosteroides, la inhibición de su metabolismo mediado por CYP3A4 asociada al voriconazol puede conducir a un exceso de corticosteroides y supresión suprarrenal (ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas). También se ha notificado síndrome de Cushing con y sin insuficiencia suprarrenal posterior en pacientes que reciben VFEND de forma concomitante con corticosteroides.

Los pacientes que reciben VFEND y corticosteroides (a través de todas las vías de administración) deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar la insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento con VFEND. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas del síndrome de Cushing o insuficiencia suprarrenal.

Toxicidad embriofetal

El voriconazol puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

En animales, la administración de voriconazol se asoció con malformaciones fetales, embriotoxicidad, aumento de la duración gestacional, distocia y embriomortalidad (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Si se usa VFEND durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma VFEND, informe al paciente sobre el peligro potencial para el feto. Aconseje a las mujeres en etapa reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VFEND (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Pruebas de laboratorio

Las alteraciones electrolíticas como la hipocalemia, la hipomagnesemia y la hipocalcemia deben corregirse antes de iniciar y durante el tratamiento con VFEND.

El manejo del paciente debe incluir la evaluación de laboratorio de la función renal (particularmente la creatinina sérica) y hepática (particularmente las pruebas de función hepática y la bilirrubina).

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en pacientes sometidos al tratamiento con VFEND (ver Reacciones Adversas). Los pacientes con factores de riesgo de pancreatitis aguda (ej. quimioterapia reciente, trasplante de células madre hematopoyéticas [TCMH]) deben ser controlados para el desarrollo de pancreatitis durante el tratamiento con VFEND.

Reacciones adversas esqueléticas

Se ha informado de fluorosis y periostitis durante la terapia VFEND a largo plazo. Si un paciente desarrolla dolor esquelético y hallazgos radiológicos compatibles con fluorosis o periostitis, se debe suspender VFEND (ver Reacciones Adversas).

Interacciones medicamentosas clínicamente significativas

Ver la tabla 11 para obtener una lista de medicamentos que pueden alterar significativamente las concentraciones de voriconazol. Además, consulte la tabla 12 para obtener una lista de medicamentos que pueden interactuar con voriconazol, lo que da como resultado una farmacocinética o farmacodinámica alterada del otro medicamento (ver Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas).

Intolerancia a la galactosa

Los comprimidos de VFEND contienen lactosa y no deberán administrase a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El voriconazol se metaboliza por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de voriconazol respectivamente. El voriconazol es un inhibidor potente de CYP3A4 y también inhibe CYP2C19 y CYP2C9. Por lo tanto, el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por estas isoenzimas CYP450.

Las tablas 11 y 12 proporcionan las interacciones clínicamente significativas entre voriconazol y otros medicamentos.

Tabla 11 - Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de voriconazol (ver Propiedades Farmacológicas)

Medicamento/Clase de medicamento (Mecanismo de interacción por el medicamento)	Exposición plasmática del voriconazol ($C_{máx}$ y ABCτ luego de 200 mg cada 12 horas)	Recomendación para el ajuste de la dosificación del voriconazol/Comentarios
Rifampicina* y Rifabutina* (Inducción CYP450)	Reducción significativa	Contraindicado
Efavirenz (400 mg cada 24 horas)** (Inducción CYP450) Efavirenz (300 mg cada 24 horas)** (Inducción CYP450)	Reducción significativa Reducción leve del ABCτ	Contraindicado Cuando el voriconazol se coadministra con efavirenz, la dosis de mantenimiento oral de voriconazol se debe aumentar a 400 mg cada 12 horas y el efavirenz se debe disminuir a 300 mg cada 24 horas.
Ritonavir dosis alta (400 mg cada 12 horas)** (Inducción CYP450) Ritonavir dosis baja (100 mg cada 12 horas)** (Inducción CYP450)	Reducción significativa Reducida	Contraindicado Se debe evitar la administración conjunta de voriconazol y ritonavir en dosis bajas (100 mg cada 12 horas), a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
Carbamazepina (Inducción CYP450)	No se estudió *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que resulte en una reducción significativa	Contraindicado
Barbitúricos de acción prolongada (como fenobarbital o mefobarbital) (Inducción CYP450)	No se estudió *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que resulte en una reducción significativa	Contraindicado
Fenitoína* (Inducción CYP450)	Reducción significativa	Aumente la dosis de mantenimiento de voriconazol de 4 mg/kg a 5 mg/kg IV cada 12 horas o de 200 mg a 400 mg por vía oral cada 12 horas (100 mg a 200 mg por vía oral cada 12 horas en pacientes que pesen menos de 40 kg).
Letermovir (Inducción CYP2C9/2C19)	Reducida	Si no se puede evitar la administración concomitante de voriconazol con letermovir, monitoree la eficacia reducida de voriconazol.
Hierba de San Juan (Inducción CYP450 y P-gp)	Reducción significativa	Contraindicado
Anticonceptivos orales** que contengan etinilestradiol y noretindrona (Inhibición CYP2C19)	Aumentada	Se recomienda controlar las reacciones adversas y la toxicidad relacionada con voriconazol cuando se administra conjuntamente con anticonceptivos orales.

Fluconazol** (Inhibición CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4)	Aumento significativo	Evite la administración concomitante de voriconazol y fluconazol. El monitoreo de reacciones adversas y toxicidad relacionada con voriconazol se inicia dentro de las 24 horas posteriores a la última dosis de fluconazol.
Otros inhibidores de la proteasa del VIH (Inhibición CYP3A4)	Los estudios *in vivo* no mostraron efectos significativos de indinavir sobre la exposición a voriconazol Los estudios *in vitro* demostraron potencial para la inhibición del metabolismo de voriconazol (aumento de la exposición plasmática)	No es necesario ajustar la dosis de voriconazol cuando se administra conjuntamente con indinavir. Control frecuente de reacciones adversas y toxicidad relacionada con voriconazol cuando se administra conjuntamente con otros inhibidores de la proteasa del VIH.
Otros NNRTIs*** (Inhibición CYP3A4 o Inducción CYP450)	Los estudios *in vitro* demostraron potencial para la inhibición del metabolismo de voriconazol por delavirdina y otros NNRTIs (aumento de la exposición plasmática) Un estudio de interacción de medicamentos con voriconazol-efavirenz demostró el potencial para que el efavirenz y otros NNRTIs induzcan el metabolismo del voriconazol (disminución de la exposición plasmática)	Control frecuente de reacciones adversas y toxicidad relacionada con voriconazol. Evaluación cuidadosa de la efectividad del voriconazol.

* Los resultados se basan en estudios clínicos *in vivo* generalmente después de repetir la administración oral de 200 mg cada 12 horas de voriconazol a sujetos sanos
** Los resultados se basan en un estudio clínico *in vivo* después de repetir la administración oral de 400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante al menos 2 días voriconazol a sujetos sanos
*** Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Tabla 12 - Efecto del voriconazol en la farmacocinética de otros medicamentos (ver Propiedades Farmacológicas)

Medicamento/Clase de medicamento (Mecanismo de interacción por el voriconazol)	Exposición plasmática del medicamento ($C_{máx}$ y ABCτ)	Recomendación para el ajuste de la dosificación del medicamento /Comentarios
Sirolimus* (Inhibición CYP3A4)	Aumento significativo	Contraindicado
Rifabutina* (Inhibición CYP3A4)	Aumento significativo	Contraindicado
Efavirenz (400 mg cada 24 horas)** (Inhibición CYP3A4) Efavirenz (300 mg cada 24 horas)** (Inhibición CYP3A4)	Aumento significativo Aumento leve en el ABC_{τ}	Contraindicado Cuando el voriconazol se coadministra con efavirenz, la dosis de mantenimiento oral de voriconazol se debe aumentar a 400 mg cada 12 horas y el efavirenz se debe disminuir a 300 mg cada 24 horas.

Ritonavir dosis alta (400 mg cada 12 horas)**(Inhibición CYP3A4) Ritonavir dosis baja (100 mg cada 12 horas)**	Ningún efecto significativo del voriconazol sobre la $C_{máx}$ o el ABC_{τ} de Ritonavir Leve disminución de la $C_{máx}$ y el ABC_{τ} de Ritonavir	Contraindicado debido a la reducción significativa de la $C_{máx}$ y el ABC_{τ} del voriconazol Se debe evitar la administración concomitante de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg cada 12 horas), debido a la reducción de la $C_{máx}$ y ABC_{τ} del voriconazol, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.
Pimozida, Quinidina, Ivabradina (Inhibición CYP3A4)	No estudiado *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que se incremente la exposición plasmática al medicamento	Contraindicado por el potencial de prolongación del intervalo QT y la aparición rara de *torsade de pointes.*
Alcaloides ergotamínicos (Inhibición CYP450)	No estudiado *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que se incremente la exposición plasmática al medicamento	Contraindicado
Naloxegol (Inhibición CYP3A4)	No estudiado *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que aumente la exposición plasmática del medicamento, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas	Contraindicado
Tolvaptán (Inhibición CYP3A4)	Aunque no se ha estudiado clínicamente, es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de tolvaptán	Contraindicado
Lurasidona (Inhibición CYP3A4)	No se ha estudiado *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de lurasidona	Contraindicada
Finerenona (Inhibición CYP3A4)	No se ha estudiado *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que el voriconazol aumente significativamente las concentraciones plasmáticas de finerenona	Contraindicada

Venetoclax (Inhibición CYP3A4)	No estudiado *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que la exposición plasmática al venetoclax aumente significativamente	La coadministración de voriconazol está contraindicada al inicio y durante la fase de aceleración en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico pequeño (LLCP). Consulte el prospecto de venetoclax para el control de la seguridad y la reducción de la dosis en la fase de dosificación diaria fija en pacientes con LLC/LLCP. Para los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), se recomienda la reducción de la dosis y el control de la seguridad en todas las fases de dosificación cuando se coadministra VFEND con venetoclax. Consulte el prospecto de venetoclax para conocer las instrucciones de dosificación.
Lemborexant (Inhibición CYP3A4)	No estudiado *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que aumente la exposición plasmática al fármaco	Evite el uso concomitante de VFEND con lemborexant.
Glasdegib (Inhibición CYP3A4)	No estudiado *in vivo o in vitro*, pero es probable que aumente la exposición plasmática al fármaco	Considere terapias alternativas. Si no se puede evitar el uso concomitante, controle a los pacientes para detectar un mayor riesgo de reacciones adversas, incluida la prolongación del intervalo QTc.
Inhibidores de la tirosina quinasa (incluyendo pero no limitado a axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (Inhibición CYP3A4)	No estudiado *in vivo o in vitro*, pero es probable que aumente la exposición plasmática al fármaco	Evite el uso concomitante de VFEND. Si no se puede evitar el uso concomitante, se recomienda reducir la dosis del inhibidor de la tirosina quinasa. Consulte el prospecto del producto correspondiente.
Ciclosporina* (Inhibición CYP3A4)	Aumento significativo en el ABC_{τ}; No hay efecto significativo en $C_{máx}$	Al iniciar la terapia con VFEND en pacientes que ya reciben ciclosporina, reduzca la dosis de ciclosporina a la mitad de la dosis inicial y siga con un control frecuente de los niveles sanguíneos de ciclosporina. Los niveles elevados de ciclosporina se han asociado con nefrotoxicidad. Cuando se suspende VFEND, las concentraciones de ciclosporina deben controlarse con frecuencia y la dosis debe aumentarse según sea necesario.
Metadona*** (Inhibición CYP3A4)	Aumentada	El aumento de las concentraciones plasmáticas de la metadona se ha asociado con toxicidad, incluida la prolongación del intervalo QT. Se recomienda el control frecuente de las reacciones adversas y la toxicidad relacionada con la metadona durante la administración conjunta. Puede ser necesaria la reducción de la dosis de metadona.
Fentanilo (Inhibición CYP3A4)	Aumentada	Debe considerarse la reducción de la dosis de fentanilo y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 cuando se administra conjuntamente con VFEND. Puede ser necesario un control extendido y frecuente de las reacciones adversas asociadas a los opiáceos.

Alfentanilo (Inhibición CYP3A4)	Aumento significativo	Se observó un aumento en la incidencia de náuseas y vómitos retardados y persistentes asociados con el alfentanilo cuando se coadministraron con VFEND. Se debe considerar la reducción de la dosis de alfentanilo y otros opiáceos metabolizados por CYP3A4 (ej. sufentanilo) cuando se coadministran con VFEND. Es posible que sea necesario un período más prolongado para controlar las reacciones adversas respiratorias y otras relacionadas a los opiáceos.
Oxicodona (Inhibición CYP3A4)	Aumento significativo	Se observó un aumento de los efectos visuales (heteroforia y miosis) de la oxicodona cuando se coadministra con VFEND. Se debe considerar la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 cuando se administra conjuntamente con VFEND. Puede ser necesario un control extendido y frecuente de las reacciones adversas asociadas a los opiáceos.
AINEs**** incluyendo ibuprofeno y diclofenaco (Inhibición CYP2C9)	Aumentada	Control frecuente de reacciones adversas y toxicidad relacionada con los AINEs. Es posible que sea necesario reducir la dosis de los AINEs.
Tacrolimus* (Inhibición CYP3A4)	Aumento significativo	Al iniciar la terapia con VFEND en pacientes que ya reciben tacrolimus, reduzca la dosis de tacrolimus a un tercio de la dosis inicial y siga con un control frecuente de los niveles sanguíneos de tacrolimus. El aumento de los niveles de tacrolimus se ha asociado con nefrotoxicidad. Cuando se suspende VFEND, las concentraciones de tacrolimus deben controlarse con frecuencia y la dosis aumentarse según sea necesario.
Fenitoína* (Inhibición CYP2C9)	Aumento significativo	Control frecuente de las concentraciones plasmáticas de la fenitoína y control frecuente de los efectos adversos relacionados con la fenitoína.
Anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y noretindrona (Inhibición CYP3A4)**	Aumentada	Se recomienda controlar las reacciones adversas relacionadas con los anticonceptivos orales durante la administración conjunta.
Prednisolona y otros corticoesteroides (Inhibición CYP3A4)	Los estudios *in vivo* no mostraron efectos significativos de VFEND sobre la exposición a prednisolona No estudiado *in vitro* o *in vivo* para otros corticosteroides, pero es probable que aumente la exposición al medicamento	No se requiere ajuste de dosis de prednisolona cuando se coadministra con VFEND (ver Propiedades Farmacológicas). Controle la posible insuficiencia suprarrenal cuando VFEND se administra con otros corticosteroides (ver Advertencias y Precauciones)

Warfarina* (Inhibición CYP2C9) Otros anticoagulantes cumarínicos orales (Inhibición CYP2C9/3A4)	El tiempo de protrombina aumentó significativamente No estudiado in *vivo* o *in vitro* para otros anticoagulantes cumarínicos orales, pero es probable que aumente la exposición plasmática al medicamento	Si los pacientes que reciben preparados de cumarina se tratan simultáneamente con voriconazol, se debe controlar el tiempo de protrombina u otras pruebas de anticoagulación adecuadas a intervalos estrechos y ajustar la dosis de anticoagulantes en consecuencia.
Ivacaftor (Inhibición CYP3A4)	No estudiado *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que aumente la exposición plasmática al fármaco, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas	Se recomienda reducir la dosis de ivacaftor. Consulte el prospecto de ivacaftor.
Eszopiclona (Inhibición CYP3A4)	No estudiado *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que aumente la exposición plasmática al fármaco, lo que puede aumentar el efecto sedante de la eszopiclona	Se recomienda reducir la dosis de eszopiclona. Consulte el prospecto de eszopiclona.
Omeprazol* (Inhibición CYP2C19/3A4)	Aumento significativo	Al iniciar la terapia con VFEND en pacientes que ya reciben dosis de omeprazol de 40 mg o más, reduzca la dosis de omeprazol a la mitad. El voriconazol también puede inhibir el metabolismo de otros inhibidores de la bomba de protones que son sustratos del CYP2C19 y puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de otros inhibidores de la bomba de protones.
Otros inhibidores de la proteasa del VIH (Inhibición CYP3A4)	Los estudios *in vivo* no mostraron efectos significativos sobre la exposición a indinavir Estudios *in vitro* demostraron potencial para que el voriconazol inhiba el metabolismo (Aumento de la exposición al plasma)	No hay ajuste de dosis para indinavir cuando se coadministra con VFEND. Control frecuente de reacciones adversas y toxicidad relacionadas con otros inhibidores de la proteasa del VIH.
Otros NNRTIs***** (Inhibición CYP3A4)	Un estudio de interacción de medicamentos con voriconazol-efavirenz demostró el potencial del voriconazol para inhibir el metabolismo de otros NNRTIs (Aumento de la exposición al plasma)	Control frecuente de reacciones adversas y toxicidad relacionada con NNRTIs.

Tretinoína (Inhibición CYP3A4)	Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar las concentraciones de tretinoína y aumentar el riesgo de reacciones adversas	Control frecuente de signos y síntomas de pseudotumor cerebral o hipercalcemia.
Midazolam (Inhibición CYP3A4) Otras benzodiacepinas incluyendo triazolam y alprazolam (Inhibición CYP3A4)	Aumento significativo Estudios *in vitro* demostraron potencial para que el voriconazol inhiba el metabolismo (Aumento de la exposición plasmática)	El aumento de la exposición al plasma puede aumentar el riesgo de reacciones adversas y toxicidades relacionadas con las benzodiazepinas. Consulte el prospecto específico del medicamento para obtener más detalles.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) (Inhibición CYP3A4)	Estudios *in vitro* demostraron potencial para que el voriconazol inhiba el metabolismo (Aumento de la exposición plasmática)	Control frecuente de reacciones adversas y toxicidad relacionada con las estatinas. El aumento de las concentraciones de estatinas en plasma se ha asociado con rabdomiólisis. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de estatina.
Bloqueadores de canales de calcio de dihidropiridina (Inhibición CYP3A4)	Estudios *in vitro* demostraron potencial para que el voriconazol inhiba el metabolismo (Aumento de la exposición plasmática)	Control frecuente de reacciones adversas y toxicidad relacionadas con los bloqueadores de los canales de calcio. Puede ser necesario ajustar la dosis del bloqueador de los canales de calcio.
Hipoglucemiantes orales de la clase de las sulfonilureas (Inhibición CYP2C9)	No estudiado *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que se incremente la exposición plasmática al medicamento	Control frecuente de glucosa en sangre y de signos y síntomas de hipoglucemia. Puede ser necesario ajustar la dosis oral del medicamento hipoglucemiante.
Alcaloides de la Vinca (Inhibición CYP3A4)	No estudiado *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que se incremente la exposición plasmática al medicamento	Control frecuente de reacciones adversas y toxicidad (neurotoxicidad) relacionadas con alcaloides de la vinca. Reserve antifúngicos azoles, incluido voriconazol, para pacientes que reciben un alcaloide de la vinca que no tienen opciones alternativas de tratamiento antimicótico.
Everolimus (Inhibición CYP3A4)	No estudiado *in vivo* o *in vitro*, pero es probable que se incremente la exposición plasmática al medicamento	No se recomienda la administración concomitante del voriconazol y everolimus.

* Los resultados se basan en estudios clínicos *in vivo* generalmente después de repetir la administración oral de 200 mg de voriconazol dos veces al día a sujetos sanos
** Los resultados se basan en un estudio clínico *in vivo* después de repetir la administración oral de voriconazol de 400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante al menos 2 días a sujetos sanos
*** Los resultados se basan en un estudio clínico *in vivo* después de repetir la administración oral de voriconazol de 400 mg cada 12 horas durante 1 día, luego 200 mg cada 12 horas durante 4 días a sujetos que reciben una dosis de mantenimiento de metadona (30-100 mg cada 24 horas)
**** Medicamentos antiinflamatorios libres de esteroides
***** Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

El voriconazol puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de VFEND en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, el voriconazol oral se asoció con malformaciones fetales en ratas y toxicidad fetal en conejos. Se observó paladar hendido e hidronefrosis/hidroureter en crías de rata expuestas a voriconazol durante la organogénesis a 10 mg/kg y superiores (0,3 veces la DMRH de 200 mg cada 12 horas según las comparaciones por área de superficie corporal). En conejos, se observó embriomortalidad, peso fetal reducido y mayor incidencia de variaciones esqueléticas, costillas cervicales y sitios de osificación extraesternal en las crías cuando se dosificó oralmente a conejas preñadas a 100 mg/kg (6 veces la DMRH según las comparaciones por área de superficie corporal) durante la organogénesis. Las ratas expuestas al voriconazol desde la implantación hasta el destete experimentaron un aumento en la longitud gestacional y distocia, que se asociaron con una mayor mortalidad perinatal de las crías a la dosis de 10 mg/kg (ver Datos). Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, informe al paciente sobre el peligro potencial para el feto (ver Advertencias y Precauciones).
Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas.

Datos
Datos de animales
El voriconazol se administró por vía oral a ratas preñadas durante la organogénesis (días de gestación 6-17) a 10, 30 y 60 mg/kg/día. El voriconazol se asoció con un aumento de la incidencia de malformaciones como hidroureter e hidronefrosis a 10 mg/kg/día o más, aproximadamente 0,3 veces la dosis máxima humana recomendada (DMHR) basado en comparaciones del área de la superficie corporal, y paladar hendido a 60 mg/kg, aproximadamente 2 veces la DMRH con base en comparaciones del área de la superficie corporal. La osificación reducida de las vértebras sacras y caudales, cráneo, hueso púbico e hioides, costillas supernumerarias, anomalías de los esternones y la dilatación de la pelvis uréter/renal también se observaron a dosis de 10 mg/kg o más. No hubo evidencia de toxicidad materna en ninguna dosis.
Voriconazol se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis (días de gestación 7-19) a 10, 40 y 100 mg/kg/día. El voriconazol se asoció con una mayor pérdida posterior a la implantación y una disminución del peso corporal fetal, en asociación con la toxicidad materna (disminución del aumento de peso corporal y consumo de alimentos) a 100 mg/kg /día (6 veces la DMRH con base en comparaciones del área de la superficie corporal). Se observaron variaciones esqueléticas fetales (aumentos en la incidencia de costilla cervical y sitios de osificación extra esternebral) a 100 mg/kg/día.
En un estudio de toxicidad perinatal y posnatal en ratas, se administró voriconazol por vía oral a ratas hembras desde la implantación hasta el final de la lactancia a 1, 3 y 10 mg/kg/día. El voriconazol prolongó la duración de la gestación y el parto y produjo distocia con aumentos relacionados en la mortalidad materna y disminuciones en la supervivencia perinatal de las crías F1 a 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,3 veces la DMRH.

Lactancia
Resumen de riesgos
No hay datos disponibles sobre la presencia de voriconazol en la leche humana, los efectos de voriconazol en el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de VFEND de la madre y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado por VFEND o por la afección materna subyacente.

Mujeres y hombres en etapa reproductiva
Anticoncepción
Aconseje a las mujeres en etapa reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VFEND. La administración conjunta de voriconazol con el anticonceptivo oral (35 mcg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona), produce una interacción entre estos dos fármacos, pero es poco probable que reduzca el efecto anticonceptivo. Se recomienda controlar las reacciones adversas asociadas con los anticonceptivos orales y el voriconazol (ver Interacciones Medicamentosas y Propiedades Farmacológicas).

Uso pediátrico
La seguridad y efectividad de VFEND se han establecido en pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con base en la evidencia de estudios adecuados y bien controlados en pacientes adultos y pediátricos y datos farmacocinéticos y de seguridad pediátricos adicionales. Un total de 105 pacientes pediátricos de 2 a menos de 12 años (N=26) y de 12 a menos de

18 (N=79) de dos estudios pediátricos de fase 3 no comparativos y ocho ensayos terapéuticos para adultos proporcionaron información de seguridad para el uso de VFEND en la población pediátrica (ver Reacciones Adversas, Propiedades Farmacológicas y Estudios clínicos).
No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de 2 años. Por lo tanto, VFEND no se recomienda para pacientes pediátricos menores de 2 años.
Se observó una mayor frecuencia de elevación de las enzimas hepáticas en los pacientes pediátricos (ver Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).
La frecuencia de las reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Se ha informado de carcinoma de células escamosas en pacientes que experimentan reacciones de fotosensibilidad. Se justifican medidas estrictas para la fotoprotección. Se recomienda evitar el sol y el seguimiento dermatológico en pacientes pediátricos que experimentan lesiones por fotoenvejecimiento, como lentigos o efélides, incluso después de la interrupción del tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).
VFEND no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática o renal (ver Posología y Modo de Administración). La función hepática y los niveles de creatinina sérica deben controlarse estrechamente en pacientes pediátricos (ver Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones).

Uso geriátrico
En ensayos terapéuticos de dosis múltiples de voriconazol, el 9,2% de los pacientes tenían ≥65 años y el 1,8% de los pacientes tenían ≥75 años. En un estudio en sujetos sanos, la exposición sistémica (ABC) y las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) aumentaron en hombres de edad avanzada en comparación con hombres jóvenes. Los datos farmacocinéticos obtenidos de 552 pacientes de 10 ensayos terapéuticos de voriconazol mostraron que las concentraciones plasmáticas de voriconazol en los pacientes de edad avanzada fueron aproximadamente del 80% al 90% más altas que en los pacientes más jóvenes después de la administración intravenosa u oral. Sin embargo, el perfil de seguridad general de los pacientes de edad avanzada fue similar al de los jóvenes, por lo que no se recomienda ajustar la dosis (ver Propiedades Farmacológicas).

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otra parte del prospecto:
- Toxicidad hepática (ver Advertencias y Precauciones)
- Arritmias y prolongación del intervalo QT (ver Advertencias y Precauciones)
- Trastornos visuales (ver Advertencias y Precauciones)
- Reacciones adversas cutáneas serias (ver Advertencias y Precauciones)
- Fotosensibilidad (ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidad renal (ver Advertencias y Precauciones)

Experiencia en ensayos clínicos
Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Experiencia en ensayos clínicos en adultos
General
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (ver tabla 13) en los ensayos terapéuticos para adultos fueron trastornos visuales (18,7%), fiebre (5,7%), náuseas (5,4%), erupción cutánea (5,3%), vómitos (4,4%), escalofríos (3,7%), cefalea (3,0%), aumento de la prueba de función hepática (2,7%), taquicardia (2,4%), alucinaciones (2,4%). Las reacciones adversas que con mayor frecuencia llevaron a la interrupción del tratamiento con voriconazol fueron pruebas de función hepática elevadas, erupción cutánea y trastornos visuales (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).
Los datos descritos en la Tabla 13 reflejan la exposición al voriconazol en 1655 pacientes en nueve estudios terapéuticos. Esto representa una población heterogénea, que incluye pacientes inmunocomprometidos, por ejemplo, pacientes con neoplasia hematológica o VIH y pacientes no neutropénicos. Este subgrupo no incluye sujetos sanos y pacientes tratados en el uso compasivo y estudios no terapéuticos. Esta población de pacientes era 62% masculina, tenía una edad media de 46 años (rango 11-90, incluidos 51 pacientes de 12-18 años) y era 78% blanca y 10% de raza negra. 561 pacientes tuvieron una

duración de la terapia con voriconazol de más de 12 semanas, con 136 pacientes que recibieron voriconazol durante más de seis meses. La Tabla 13 incluye todas las reacciones adversas que se informaron con una incidencia de ≥2% durante el tratamiento con voriconazol en la población de todos los estudios terapéuticos, los estudios 307/602 y 608 combinados, o el estudio 305, así como los eventos de preocupación que ocurrieron con una incidencia de <2%.
En el estudio 307/602, 381 pacientes (196 con voriconazol, 185 con anfotericina B) fueron tratados para comparar voriconazol con anfotericina B, seguido de otra terapia antimicótica con licencia (OLAT) en el tratamiento primario de pacientes con AI aguda. La tasa de suspensión de la medicación del estudio de voriconazol debido a reacciones adversas fue del 21,4% (42/196 pacientes). En el estudio 608, 403 pacientes con candidemia fueron tratados para comparar voriconazol (272 pacientes) con el régimen de anfotericina B seguido de fluconazol (131 pacientes). La tasa de suspensión de la medicación del estudio de voriconazol debido a reacciones adversas fue del 19,5% de 272 pacientes. El estudio 305 evaluó los efectos de voriconazol oral (200 pacientes) y fluconazol oral (191 pacientes) en el tratamiento de la CE. La tasa de suspensión de la medicación del estudio de voriconazol en el Estudio 305 debido a reacciones adversas fue del 7% (14/200 pacientes). Las anomalías en las pruebas de laboratorio para estos estudios se analizan en valores de laboratorio clínico a continuación.

Tabla 13 - Tasa de reacciones adversas de ≥2% con voriconazol o reacciones adversas de interés en la población de estudios terapéuticos. Estudios 307/602-608 combinados o estudio 305. Posiblemente relacionado con terapia o causalidad desconocida†

	Estudios terapéuticos*	Estudios 307/602 y 608 (terapia oral/IV)			Estudio 305 (terapia oral)	
	Voriconazol N=1655	Voriconazol N=468	Anfotericina B** N=185	Anfotericina B→ Fluconazol N=131	Voriconazol N=200	Fluconazol N=191
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sentidos especiales***						
Visión anormal	310 (18,7)	63 (13,5)	1 (0,5)	0	31 (15,5)	8 (4,2)
Fotofobia	37 (2,2)	8 (1,7)	0	0	5 (2,5)	2 (1,0)
Cromatopsia	20 (1,2)	2 (0,4)	0	0	2 (1,0)	0
Cuerpo en general						
Fiebre	94 (5,7)	8 (1,7)	25 (13,5)	5 (3,8)	0	0
Escalofríos	61 (3,7)	1 (0,2)	36 (19,5)	8 (6,1)	1 (0,5)	0
Cefalea	49 (3,0)	9 (1,9)	8 (4,3)	1 (0,8)	0	1 (0,5)
Sistema cardiovascular						
Taquicardia	39 (2,4)	6 (1,3)	5 (2,7)	0	0	0
Sistema Digestivo						
Náusea	89 (5,4)	18 (3,8)	29 (15,7)	2 (1,5)	2 (1,0)	3 (1,6)
Vómitos	72 (4,4)	15 (3,2)	18 (9,7)	1 (0,8)	2 (1,0)	1 (0,5)
Pruebas de función hepática anormales	45 (2,7)	15 (3,2)	4 (2,2)	1 (0,8)	6 (3,0)	2 (1,0)
Ictericia colestática	17 (1,0)	8 (1,7)	0	1 (0,8)	3 (1,5)	0
Metabolismo y Nutrición						
Aumento de la fosfatasa alcalina	59 (3,6)	19 (4,1)	4 (2,2)	3 (2,3)	10 (5,0)	3 (1,6)

Aumento de las enzimas hepáticas	30 (1,8)	11 (2,4)	5 (2,7)	1 (0,8)	3 (1,5)	0
Aumento de la GOT	31 (1,9)	9 (1,9)	0	1 (0,8)	8 (4,0)	2 (1,0)
Aumento de la GPT	29 (1,8)	9 (1,9)	1 (0,5)	2 (1,5)	6 (3,0)	2 (1,0)
Hipopotasemia	26 (1,6)	3 (0,6)	36 (19,5)	16 (12,2)	0	0
Bilirrubinemia	15 (0,9)	5 (1,1)	3 (1,6)	2 (1,5)	1 (0,5)	0
Aumento de la creatinina	4 (0,2)	0	59 (31,9)	10 (7,6)	1 (0,5)	0
Sistema Nervioso						
Alucinaciones	39 (2,4)	13 (2,8)	1 (0,5)	0	0	0
Piel y apéndices						
Erupción	88 (5,3)	20 (4,3)	7 (3,8)	1 (0,8)	3 (1,5)	1 (0,5)
Urogenital						
Función renal anormal	10 (0,6)	6 (1,3)	40 (21,6)	9 (6,9)	1 (0,5)	1 (0,5)
Insuficiencia renal aguda	7 (0,4)	2 (0,4)	11 (5,9)	7 (5,3)	0	0

† Estudio 307/602: AI; Estudio 608: candidemia; Estudio 305: CE
* Estudios 303, 304, 305, 307, 309, 602, 603, 604, 608
** Anfotericina B seguida de otra terapia antimicótica autorizada
*** Ver Advertencias y Precauciones

Alteraciones visuales

Los trastornos visuales relacionados con el tratamiento con VFEND son comunes. En ensayos terapéuticos, aproximadamente el 21% de los pacientes experimentaron visión anormal, cambio de visión del color y/o fotofobia. Las alteraciones visuales pueden estar asociadas con concentraciones plasmáticas y/o dosis más altas.

Se desconoce el mecanismo de acción, aunque lo más probable es que el lugar de acción sea en la retina. En un estudio de 28 días de tratamiento con voriconazol en voluntarios sanos en el que se investigaba el efecto de voriconazol sobre la función retiniana, voriconazol originó un descenso de la amplitud de la onda del electrorretinograma (ERG), una disminución en el campo visual y una alteración en la percepción del color. El ERG mide las corrientes eléctricas en la retina. Estos efectos se observaron temprano en la administración de VFEND y continuaron durante el curso del tratamiento farmacológico del estudio. Catorce días después del final de la dosificación, el ERG, los campos visuales y la percepción del color volvieron a la normalidad (ver Advertencias y Precauciones).

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy frecuentes en pacientes tratados con voriconazol. El mecanismo subyacente de estas reacciones adversas dermatológicas sigue siendo desconocido.

Se han informado reacciones adversas cutáneas serias (SCARs), como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también se ha reportado eritema multiforme durante el tratamiento con VFEND (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

VFEND también se ha asociado con reacciones cutáneas adicionales relacionadas con la fotosensibilidad, como pseudoporfiria, queilitis y lupus eritematoso cutáneo (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

Reacciones adversas menos comunes

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en <2% de todos los pacientes tratados con voriconazol en todos los estudios terapéuticos (N=1655). Esta lista incluye eventos en los que no se puede descartar una relación causal con voriconazol o aquellos que pueden ayudar al médico a controlar los riesgos para los pacientes. La lista no incluye los eventos incluidos en la tabla 13 anterior y no incluye todos los eventos informados en el programa clínico de voriconazol.

Cuerpo en general
Dolor abdominal, abdomen agrandado, reacción alérgica, reacción anafilactoide (ver Advertencias y Precauciones), ascitis, astenia, dolor de espalda, dolor en el pecho, celulitis, edema, edema facial, dolor en el costado, síndrome gripal, reacción injerto contra huésped, granuloma, infección, infección bacteriana, infección micótica, dolor en el lugar de la inyección, infección/inflamación en el lugar de la inyección, trastorno de la membrana mucosa, falla multiorgánica, dolor, dolor pélvico, peritonitis, sepsis, dolor torácico subesternal.

Cardiovascular
Arritmia auricular, fibrilación auricular, bloqueo AV completo, bigeminia, bradicardia, bloqueo de rama, cardiomegalia, cardiomiopatía, hemorragia cerebral, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboflebitis profunda, endocarditis, extrasístoles, paro cardíaco, hipertensión, hipotensión , infarto de miocardio, arritmia nodal, palpitación, flebitis, hipotensión postural, embolia pulmonar, intervalo QT prolongado, extrasístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular, síncope, tromboflebitis, vasodilatación, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes) (ver Advertencias y Precauciones).

Digestivo
Anorexia, queilitis, colecistitis, colelitiasis, constipación, diarrea, perforación de úlcera duodenal, duodenitis, dispepsia, disfagia, boca seca, úlcera esofágica, esofagitis, flatulencia, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, aumento de GGT/LDH elevado, gingivitis, glositis, hemorragia de las encías, hiperplasia de las encías, hematemesis, coma hepático, insuficiencia hepática, hepatitis, perforación intestinal, úlcera intestinal, ictericia, hígado agrandado, melena, ulceración bucal, pancreatitis, agrandamiento de la glándula parótida, periodontitis, proctitis, colitis pseudomembranosa, trastorno rectal, hemorragia rectal, úlcera gástrica, estomatitis, edema de lengua.

Endócrino
Insuficiencia de la corteza suprarrenal, diabetes insípida, hipertiroidismo, hipotiroidismo.

Hemático y linfático
Agranulocitosis, anemia (macrocítica, megaloblástica, microcítica, normocítica), anemia aplásica, anemia hemolítica, aumento del tiempo de sangrado, cianosis, CID, equimosis, eosinofilia, hipervolemia, leucopenia, linfadenopatía, linfangitis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, petequias, púrpura, bazo agrandado, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica.

Metabólico y Nutricional
Albuminuria, aumento de BUN, aumento de creatina fosfoquinasa, edema, disminución de la tolerancia a la glucosa, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hipermagnesemia, hipernatremia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, edema periférico, uremia.

Musculoesquelético
Artralgia, artritis, necrosis ósea, dolor óseo, calambres en las piernas, mialgia, miastenia, miopatía, osteomalacia, osteoporosis.

Sistema nervioso
Sueños anormales, síndrome cerebral agudo, agitación, acatisia, amnesia, ansiedad, ataxia, edema cerebral, coma, confusión, convulsiones, delirio, demencia, despersonalización, depresión, diplopía, mareos, encefalitis, encefalopatía, euforia, síndrome extrapiramidal, convulsiones de gran mal, síndrome de Guillain-Barré, hipertonía, hiperestesia, insomnio, hipertensión intracraneal, disminución de la libido, neuralgia, neuropatía, nistagmo, crisis oculogírica, parestesia, psicosis, somnolencia, ideación suicida, temblor y vértigo.

Sistema respiratorio
Aumento de la tos, disnea, epistaxis, hemoptisis, hipoxia, edema pulmonar, faringitis, derrame pleural, neumonía, trastorno respiratorio, síndrome de dificultad respiratoria, infección del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, alteración de la voz.

Piel y apéndices
Alopecia, angioedema, dermatitis de contacto, lupus eritematosis discoide, eczema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupción farmacológica fija, furunculosis, Herpes simplex, erupción maculopapular, melanoma, melanosis, fotosensibilidad, prurito, pseudoporfiria, decoloración de la piel, trastorno de la piel, sequedad de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, carcinoma de células escamosas (incluyendo CCE cutáneo *in situ* o enfermedad de Bowen), sudoración, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.

Sentidos especiales
Acomodación anormal, blefaritis, daltonismo, conjuntivitis, opacidad corneal, sordera, dolor de oído, dolor ocular, hemorragia ocular, ojo seco, hipoacusia, queratitis, queratoconjuntivitis, midriasis, ceguera nocturna, atrofia óptica, neuritis óptica, otitis externa, papiledema, hemorragia retiniana, retinitis, escleritis, pérdida del gusto, pérdida del gusto, tinnitus, uveítis, defecto del campo visual.

Urogenital
Anuria, embarazo anembrionario, disminución del clearance de creatinina, dismenorrea, disuria, epididimitis, glucosuria, cistitis hemorrágica, hematuria, hidronefrosis, impotencia, dolor renal, necrosis tubular renal, metrorragia, nefritis, nefrosis, oliguria, edema escrotal, incontinencia urinaria, retención urinaria, infección del tracto urinario, hemorragia uterina, hemorragia vaginal.

<u>Valores de laboratorio clínico en adultos</u>
La incidencia general de aumentos de transaminasas >3 veces el límite superior normal (que no necesariamente comprende una reacción adversa) fue del 17,7% (268/1514) en sujetos adultos tratados con VFEND para uso terapéutico en ensayos clínicos combinados. El aumento de la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática puede estar asociado con mayores concentraciones y/o dosis en plasma. La mayoría de las pruebas de función hepática anormales se resolvieron durante el tratamiento sin ajuste de dosis o se resolvieron después del ajuste de dosis, incluida la interrupción del tratamiento. VFEND se ha asociado con poca frecuencia a casos de toxicidad hepática grave, incluidos casos de ictericia y casos raros de hepatitis e insuficiencia hepática que conducen a la muerte. La mayoría de estos pacientes tenían otras afecciones subyacentes graves. Las pruebas de función hepática deben evaluarse al comienzo y durante el curso de la terapia con VFEND. Los pacientes que desarrollan pruebas de función hepática anormales durante la terapia con VFEND deben ser controlados para detectar el desarrollo de una lesión hepática más grave. El manejo del paciente debe incluir la evaluación de laboratorio de la función hepática (particularmente las pruebas de función hepática y la bilirrubina). Se debe considerar la interrupción de VFEND si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con enfermedad hepática que puedan ser atribuibles a VFEND (ver Advertencias y Precauciones). Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes gravemente enfermos sometidos a tratamiento con VFEND. Es probable que los pacientes tratados con VFEND reciban tratamiento concomitante con medicamentos nefrotóxicos y puedan tener afecciones concurrentes que pueden provocar una disminución de la función renal. Se recomienda que los pacientes sean monitoreados por el desarrollo de una función renal anormal. Esto debe incluir la evaluación de laboratorio de la creatinina sérica. Las tablas 14 a 16 muestran el número de pacientes con hipopotasemia y cambios clínicamente significativos en las pruebas de función renal y hepática en tres estudios multicéntricos comparativos aleatorizados. En el estudio 305, los pacientes con CE fueron asignados al azar a VFEND oral o fluconazol oral. En el estudio 307/602, los pacientes con AI definida o probable fueron asignados al azar a terapia VFEND o anfotericina B. En el estudio 608, los pacientes con candidemia fueron asignados al azar a VFEND o al régimen de anfotericina B seguido de fluconazol.

Tabla 14 - Protocolo 305 - Pacientes con candidiasis esofágica. Anormalidades clínicamente significativas en pruebas de laboratorio

	Criterio*	Voriconazol n/N (%)	Fluconazol n/N (%)
Bilirrubina total	>1,5x LSN	8/185 (4,3)	7/186 (3,8)
AST	>3,0x LSN	38/187 (20,3)	15/186 (8,1)
ALT	>3,0x LSN	20/187 (10,7)	12/186 (6,5)
Fosfatasa alcalina	>3,0x LSN	19/187 (10,2)	14/186 (7,5)

* Sin tener en cuenta el valor de referencia
n = número de pacientes con una anormalidad clínicamente significativa mientras están en terapia de estudio
N = número total de pacientes con al menos una observación de la prueba de laboratorio dada durante la terapia de estudio
AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa
LSN = límite superior normal

Tabla 15 - Protocolo 307/602 - Tratamiento primario de la aspergilosis invasiva. Anormalidades clínicamente significativas en pruebas de laboratorio

	Criterio*	Voriconazol n/N (%)	Anfotericina B** n/N (%)
Bilirrubina total	>1,5x LSN	35/180 (19,4)	46/173 (26,6)
AST	>3,0x LSN	21/180 (11,7)	18/174 (10,3)
ALT	>3,0x LSN	34/180 (18,9)	40/173 (23,1)
Fosfatasa alcalina	>3,0x LSN	29/181 (16,0)	38/173 (22,0)
Creatinina	>1,3x LSN	39/182 (21,4)	102/177 (57,6)
Potasio	<0,9x LNI	30/181 (16,6)	70/178 (39,3)

* Sin tener en cuenta el valor de referencia
** Anfotericina B seguida de otra terapia antimicótica autorizada
n = número de pacientes con una anormalidad clínicamente significativa mientras están en terapia de estudio
N = número total de pacientes con al menos una observación de la prueba de laboratorio dada durante la terapia de estudio
AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa
LSN = límite superior normal
LNI = límite normal inferior

Tabla 16 - Protocolo 608 - Tratamiento de la candidemia. Anormalidades clínicamente significativas en pruebas de laboratorio

	Criterio*	Voriconazol n/N (%)	Anfotericina B seguido de Fluconazol n/N (%)
Bilirrubina total	>1,5x LSN	50/261 (19,2)	31/115 (27,0)
AST	>3,0x LSN	40/261 (15,3)	16/116 (13,8)
ALT	>3,0x LSN	22/261 (8,4)	15/116 (12,9)
Fosfatasa alcalina	>3,0x LSN	59/261 (22,6)	26/115 (22,6)
Creatinina	>1,3x LSN	39/260 (15,0)	32/118 (27,1)
Potasio	<0,9x LNI	43/258 (16,7)	35/118 (29,7)

* Sin tener en cuenta el valor de referencia
n = número de pacientes con una anormalidad clínicamente significativa mientras están en terapia de estudio
N = número total de pacientes con al menos una observación de la prueba de laboratorio dada durante la terapia de estudio
AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa
LSN = límite superior normal
LNI = límite normal inferior

Experiencia en ensayos clínicos en pacientes pediátricos

Se investigó la seguridad de VFEND en 105 pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años, incluidos 52 pacientes pediátricos de menos de 18 años que se inscribieron en los estudios terapéuticos para adultos.

Reacciones adversas graves y reacciones adversas que conducen a la interrupción

En estudios clínicos, se produjeron reacciones adversas graves en el 46% (48/105) de los pacientes pediátricos tratados con VFEND. Las interrupciones del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrieron en 12/105 (11%) de todos los pacientes. Las reacciones adversas hepáticas (por ej.: aumento de ALT; prueba de función hepática anormal; ictericia) 6% (6/105) representaron la mayoría de las interrupciones del tratamiento con VFEND.

Reacciones adversas más comunes

Las reacciones adversas más comunes que ocurren en ≥5% de los pacientes pediátricos que reciben VFEND en los ensayos clínicos pediátricos agrupados se muestran por sistema corporal, en la Tabla 17.

Tabla 17 - Reacciones adversas que ocurren en ≥5% de los pacientes pediátricos que reciben VFEND en los ensayos clínicos pediátricos agrupados

Sistema corporal	Reacción Adversa	Datos pediátricos agrupados[a] N=105 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	10 (10)
Trastornos cardiacos	Taquicardia	7 (7)
Trastornos oculares	Trastornos visuales[b]	27 (26)
	Fotofobia	6 (6)
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	21 (20)
	Náusea	14 (13)
	Dolor abdominal[c]	13 (12)
	Diarrea	12 (11)
	Distensión abdominal	5 (5)
	Constipación	5 (5)
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia	25 (25)
	Edema periférico	9 (9)
	Inflamación de la mucosa	6 (6)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	5 (5)
Investigaciones	ALT anormal[d]	9 (9)
	LFT anormal	6 (6)
Trastornos de la Nutrición y el Metabolismo	Hipopotasemia	11 (11)
	Hiperglucemia	7 (7)
	Hipocalcemia	6 (6)
	Hipofosfatemia	6 (6)
	Hipoalbuminemia	5 (5)
	Hipomagnesemia	5 (5)
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	10 (10)
	Mareos	5 (5)
Trastornos Psiquiátricos	Alucinaciones[e]	5 (5)
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal[f]	5 (5)
Trastornos respiratorios	Epistaxis	17 (16)
	Tos	10 (10)
	Disnea	6 (6)
	Hemoptisis	5 (5)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción[g]	14 (13)
Trastornos vasculares	Hipertensión	12 (11)
	Hipotensión	9 (9)

a Refleja todas las reacciones adversas y no solo relacionadas con el tratamiento.

b Los informes agrupados incluyen términos tales como: amaurosis (ceguera parcial o total sin cambio visible en el ojo); astenopia (fatiga visual); cromatopsia (visión anormalmente coloreada); daltonismo; diplopía, fotopsia; trastorno de la retina; visión borrosa, disminución de la agudeza visual, brillo visual; discapacidad visual. Varios pacientes tenían más de una alteración visual.

c Los informes agrupados incluyen términos como: dolor abdominal y dolor abdominal superior.

d Los informes agrupados incluyen términos como: ALT anormal y ALT aumentado.

e Los informes agrupados incluyen términos tales como: alucinación; alucinaciones auditivas; alucinación visual. Varios pacientes tenían alucinaciones visuales y auditivas.

f Los informes agrupados incluyen términos como: insuficiencia renal y un solo paciente con insuficiencia renal.

g Los informes agrupados incluyen términos como: erupción; erupción generalizada; erupción macular; erupción maculopapular; erupción cutánea pruriginosa.
Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; LFT = prueba de función hepática

Se notificaron las siguientes reacciones adversas con una incidencia inferior al 5% en 105 pacientes pediátricos tratados con VFEND:
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, leucopenia, pancitopenia
Trastornos cardíacos: bradicardia, palpitaciones, taquicardia supraventricular
Trastornos oculares: sequedad ocular, queratitis
Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus, vértigo
Trastornos gastrointestinales: sensibilidad abdominal, dispepsia.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, dolor en el sitio del catéter, escalofríos, hipotermia, letargo
Trastornos hepatobiliares: colestasis, hiperbilirrubinemia, ictericia
Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad, urticaria
Infecciones e infestaciones: conjuntivitis
Investigaciones de laboratorio: aumento de AST, aumento de creatinina en sangre, aumento de gamma-glutamil transferasa
Trastornos del metabolismo y la nutrición: hipercalcemia, hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hipoglucemia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia
Trastornos del sistema nervioso: ataxia, convulsiones, mareos, nistagmo, parestesia, síncope
Trastornos psiquiátricos: labilidad afectada, agitación, ansiedad, depresión, insomnio
Trastornos respiratorios: broncoespasmo, congestión nasal, insuficiencia respiratoria, taquipnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, dermatitis (alérgica, de contacto y exfoliativa), prurito
Trastornos vasculares: enrojecimiento, flebitis

Reacciones adversas relacionadas al hígado en pacientes pediátricos
La frecuencia de reacciones adversas relacionadas al hígado en pacientes pediátricos expuestos a VFEND en estudios terapéuticos fue numéricamente mayor que la de los adultos (28,6% en comparación con 24,1%, respectivamente). La mayor frecuencia de reacciones adversas hepáticas en la población pediátrica se debió principalmente a una mayor frecuencia de elevaciones de las enzimas hepáticas (21,9% en pacientes pediátricos en comparación con el 16,1% en adultos), incluidas las elevaciones de transaminasas (ALT y AST combinadas) 7,6% en la pediatría pacientes en comparación con el 5,1% en adultos.

Valores de laboratorio clínico en pacientes pediátricos
La incidencia general de aumentos de transaminasas >3 veces el límite superior normal fue del 27,2% (28/103) en pediatría y del 17,7% (268/1514) en pacientes adultos tratados con VFEND en ensayos clínicos combinados. La mayoría de las pruebas de función hepática anormales se resolvieron con el tratamiento con o sin ajuste de dosis o después de la suspensión de VFEND.
Se observó una frecuencia más alta de anormalidades hepáticas clínicamente significativas en el laboratorio, independientemente de los valores de laboratorio de referencia (>3x LSN ALT o AST), en la población pediátrica terapéutica combinada (15,5% AST y 22,5% ALT) en comparación con los adultos (12,9% AST y 11,6% ALT). La incidencia de elevación de bilirrubina fue comparable entre pacientes adultos y pediátricos. La incidencia de anomalías hepáticas en pacientes pediátricos se muestra en la tabla 18.

Tabla 18 - Incidencia de anomalías hepáticas en sujetos pediátricos

	Criterio	n/N (%)
Bilirrubina total	>1,5x LSN	19/102 (19)
AST	>3,0x LSN	16/103 (16)
ALT	>3,0x LSN	23/102 (23)
Fosfatasa alcalina	>3,0x LSN	8/97 (8)

n = número de pacientes con una anormalidad clínicamente significativa mientras están en terapia de estudio
N = número total de pacientes con al menos una observación de la prueba de laboratorio dada durante la terapia de estudio
AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa
LSN = límite superior normal

Experiencia posterior a la comercialización en pacientes adultos y pediátricos
Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de VFEND. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Reacciones dermatológicas
Se observó un mayor riesgo de toxicidad cutánea con el uso concomitante de metotrexato, un fármaco asociado con la reactivación UV, en informes posteriores a la comercialización (Ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

Adultos
Esquelético: se ha informado de fluorosis y periostitis durante la terapia a largo plazo con voriconazol (ver Advertencias y Precauciones).
Trastornos oculares: reacciones adversas visuales prolongadas, que incluyen neuritis óptica y papiledema (ver Advertencias y Precauciones).
Piel y apéndices: Se ha reportado reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (Ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).
Trastornos endócrinos: Insuficiencia suprarrenal, Síndrome de Cushing (cuando el voriconazol se usa concomitante con corticoesteroides) (Ver Advertencias y Precauciones).

Pacientes pediátricos
Ha habido informes posteriores a la comercialización de pancreatitis en pacientes pediátricos.

SOBREDOSIS
En los ensayos clínicos hubo 3 casos de sobredosis accidental. Todos ocurrieron en niños, que recibieron hasta cinco veces la dosis intravenosa recomendada de voriconazol. Se comunicó una única reacción adversa de fotofobia de 10 minutos de duración.
No se conoce ningún antídoto frente a voriconazol.
Voriconazol es hemodializado con un clearance de 121 mL/min. En caso de sobredosis, la hemodiálisis puede ayudar a eliminar el voriconazol del organismo.
En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT al teléfono 1722.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES
VFEND 200 mg comprimidos recubiertos: se presenta en envases que contienen 14 comprimidos recubiertos.

Elaborado por Pfizer Italia S.R.L., Ascoli Piceno, Italia

Importa y representa: Warner Lambert del Uruguay S.A. - Luis Bonavita 1266 of. 504 – Montevideo
DT: QF Paula Arcia.

Para más información respecto al producto comunicarse al teléfono 0004 1359 85782

LPD: 19/Marzo/2025